DERMATOLOGIE
ŞI
INFECȚII TRANSMISE SEXUAL

Editor

Zenaida PETRESCU

Culegere şi tehnoredactare:
Laura STĂTESCU

Grafică:
Laura STĂTESCU
Cristian STĂTESCU

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
PETRESCU, ZENAIDA
Dermatologie şi infecţii transmise sexual / Zenaida Petrescu – Iaşi : Junimea, 2008
ISBN 978-973-37-1273-2

616.5
616.97

© Editura Junimea, Iaşi – România,
Bd. Carol I, nr. 3-5, Iaşi

DERMATOLOGIE
ŞI
INFECȚII TRANSMISE SEXUAL

Editor
Zenaida PETRESCU

Autori:

Zenaida PETRESCU
Profesor Universitar Dermatologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa"
Facultatea de Medicină
Disciplina Dermatologie
Iaşi, România

Daciana Elena BRĂNIŞTEANU
Conferențiar Universitar Dermatologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa"
Facultatea de Medicină
Disciplina Dermatologie
Iaşi, România

Tatiana ȚĂRANU
Conferențiar Universitar Dermatologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa"
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina Dermatologie
Iaşi, România

Laura STĂTESCU
Asistent Universitar Dermatologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa"
Facultatea de Medicină
Disciplina Dermatologie
Iaşi, România

Colaborator:

Cristian STĂTESCU
Preparator Universitar Cardiologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa"
Facultatea de Medicină
Disciplina Cardiologie Medicală
Iaşi, România

EDITURA JUNIMEA
Iaşi – 2008

Dedicație,

Dedic această carte
fiului meu Bogdan-Cristian,
nepoților mei Maria şi Bogdan-Cristian Jr.
şi nu în ultimul rând soțului meu.

Zenaida Petrescu

Introducere

Această carte, adresată studenților în medicină, rezidenților de dermatologie, medicilor de familie şi specialiştilor în dermatologie, sperăm să se înscrie ca un ghid prețios pentru diagnosticul şi tratamentul principalelor manifestări dermatologice întâlnite în practică şi a infecțiilor cu transmitere sexuală. Îmbogățirea cunoştințelor în acest domeniu şi necesitatea actualizării datelor este continuu necesară.

Mulțumim familiilor noastre care au fost mereu alături de noi şi ne-au sprijinit în realizarea a ceea ce ne-am propus în viață.

Mulțumim firmelor Bayer-Schering, Stiefel, Actavis, Beiersdorf, Antibiotice S.A., Les Laboratoire Servier pentru sprijinul acordat editării acestui material.

Mulțumim Editurii Junimea pentru că a acceptat să publice această carte.

Autorii

CUPRINS

PIELEA NORMALĂ

Capitolul I Pielea: embriologie, structură şi funcție (Z. Petrescu, T. Țăranu, C. Stătescu) **1**
1. Embriologie 1
2. Anatomia pielii 4
3. Structura histologică a pielii 6
4. Fiziologia pielii 18

PATOLOGIE DERMATOLOGICĂ

Capitolul II Procesele patologice cutaneo-mucoase şi expresia lor clinică (Z. Petrescu, L. Stătescu) **39**
1. Reacții patologice de bază la nivelul tegumentului 39
2. Morfologia leziunilor cutaneo-mucoase 41

Capitolul III Metodologia diagnosticului în practica dermatologică (Z. Petrescu, D.E. Brănişteanu) **49**
1. Istoric 49
2. Examenul fizic al tegumentului 49
3. Examenul general 51

Capitolul IV Infecțiile şi infestările (Z. Petrescu, L. Stătescu, C. Stătescu) **53**
1. Micoze cutanate şi mucoase 53
2. Piodermite 86
3. Tuberculoza cutanată 99
4. Scabia 107
5. Pediculozele 112
6. Viroze cutaneo-mucoase 116

Capitolul V Manifestările de hipersensibilitate cutaneo-mucoase (Z. Petrescu, D.E. Brănişteanu, L. Stătescu) **137**
1. Urticaria şi angioedemul 137
2. Eczema 147
3. Eczema dishidrotică (Dishidrozis, Pompholyx) 174
4. Neurodermatita (Lichen simplex) 175
5. Eritemul polimorf (multiform) 176
6. Vasculitele alergice 181

Capitolul VI Dezordinile autoimune (Z. Petrescu, C. Stătescu) **194**
Afecțiunile autoimune ale țesutului conjunctiv 194
1. Lupusul eritematos 194
2. Sclerodermiile 221
3. Dermatomiozita 233
Afecțiunile buloase autoimune 241
1. Grupul pemfigusurilor 241
2. Pemfigoidul bulos 250
3. Dermatita herpetiformă Duhring-Brocq 255
4. Pemfigoidul cicatricial (pemfigoidul benign al mucoaselor) 259
5. Dermatoza IgA linear şi boala buloasă cronică a copilăriei 262
6. Epidermoliza buloasă dobândită 263
7. Pemfigoidul gestationis (herpes gestationis) 265

Capitolul VII Psoriazisul (Z. Petrescu, D. E. Brănişteanu) **268**

Capitolul VIII Lichenul plan (Z. Petrescu) **286**

Capitolul IX Dermatita seboreică (T. Țăranu) **294**

Capitolul X Acneea vulgară (D. E. Brănişteanu) **301**

Capitolul XI Rozaceea (Z. Petrescu, L. Stătescu) **318**

Capitolul XII Alopeciile (Z. Petrescu, T. Țăranu, D.E. Brănişteanu, L. Stătescu) **326**

Capitolul XIII Genodermatozele prin tulburări ale keratinizării (Z. Petrescu, D.E. Brănişteanu, T. Țăranu, L. Stătescu) **338**
1. Ihtiozele 338
2. Keratodermiile palmo-plantare 341
3. Keratoza pilară 342

Capitolul XIV Manifestările cutanate ale insuficienței venoase cronice (D. E. Brănişteanu) **344**

Capitolul XV Afecțiunile mucoasei orale, semimucoasei şi mucoasei buzelor (T. Țăranu) **359**

Capitolul XVI Patologia mucoasei genitale (D.E. Brănişteanu) **380**
Dermatoze genitale masculine 380
Dermatoze genitale feminine 394

Capitolul XVII Dermatoze precanceroase şi tumorile cutanate (T. Țăranu) **405**
Dermatoze precanceroase 405
Tumori cutanate benigne 412
1. Tumorile benigne epiteliale 412
2. Tumorile benigne conjunctive 414
3. Tumorile benigne ale sistemului pigmentar (nevii nevocelulari sau melanocitari) 417
4. Cornul cutanat 419
Tumori cutanate maligne 420
1. Tumori maligne epiteliale (carcinoame cutanate, epitelioame) 420
2. Melanomul 426
3. Tumori maligne cutanate mai puțin frecvente 431

Capitolul XVIII Manifestările paraneoplazice (T. Țăranu) **433**

Chapter XIX Infecțiile transmise sexual (Z. Petrescu, L. Stătescu, D.E. Brănişteanu) **446**
1. Sifilisul (Luesul) 446
2. Infecția gonococică 460
3. Şancrul moale (şancroidul, donovanoza) 466
4. Limfogranulomatoza inghinală subacută benignă (Limfogranuloma venereum, Boala Nicolas-Favre) 469
5. Granulomul inghinal (granuloma inghinale, donovanoza) 473

6. Uretritele negonococice (infecții genitale nespecifice) 475
7. Trichomoniaza uro-genitală 478
8. Infecția cu virus citomegalic 481
9. Sindromul Reiter 483
10. Hepatitele virale 485
11. Infestări cu helminți şi protozoare 486
12. Manifestări cutanate ale infecției HIV 487

Bibliografie **497**

INDEX **508**

PIELEA NORMALĂ

Capitolul I Pielea: embriologie, structură şi funcție

1. Embriologie

Pielea apare timpuriu în cursul embriogenezei, la dezvoltarea sa participând:

- ectodermul de acoperire, din care se vor dezvolta epidermul, unitatea pilo-sebacee-apocrină, glandele ecrine, unghiile;
- mezodermul, din care se vor dezvolta dermul şi hipodermul, vasele sanghine şi limfatice, muşchiul arector al firului de păr;
- creasta neurală (neuroectodermul), din care îşi au originea melanocitele, nervii şi receptorii senzoriali specializați.

1.1. Dezvoltarea epidermului

Epidermul primordial, la un embrion de 3 săptămâni este constituit dintr-un singur rând de celule epiteliale turtite, care conțin glicogen. La 4 săptămâni el devine bistratificat, distingându-se un strat germinativ, cu celule cuboide cu nuclei compacți şi un strat superficial (epitrichial sau periderm), cu celule uşor turtite, poligonale, cu nucleu ovalar, bogate în glicogen, cu microvili în lungul marginilor, spre lichidul amniotic. Peridermul are funcții de protecție, dar este şi permeabil. Din luna a 3-a stratul germinativ începe să se onduleze, schițându-se viitoarele creste interpapilare.

Către sfârşitul lunii a 3-a de viață intrauterină se diferențiază din stratul germinativ celulele stratului intermediar, mari, cu citoplasmă clară, bogate în glicogen şi cu grămezi de tonofilamente. Acest strat se îngroaşă, formându-se mai multe rânduri de celule. Apare de asemenea tendința de constituire a contactelor joncționale intercelulare.

După luna a 5-a, în partea superioară a stratului intermediar, apar granule de keratohialină, formându-se viitorul strat granulos. Celulele germinative proliferează mai rapid şi celulele epidermice superioare pierd nucleii, începând să sufere un proces de cornificare. Cornificarea epidermică este completă în cursul lunii a 6-a. Spre termen apare brusc o îngroşare a stratului cornos, care devine astfel o veritabilă barieră funcțională. Stratul lucios se formează între lunile a 5-a şi a 7-a de viață intrauterină.

Lamina bazală se dezvoltă la joncțiunea dermo-epidermică în timpul primului trimestru, la formarea acesteia contribuind în bună parte celulele bazale.

Spre epiderm migrează celule nekeratinocitare ca melanocitele, celulele Langerhans. Melanocitele primordiale se desprind din creasta neurală

după săptămâna a 6-a de viaţă intrauterină, migrând spre epiderm, unde au putut fi puse în evidenţă în săptămâna a 8-a. Celulele Langerhans, având precursori mezenchimali în măduva osoasă, îşi fac apariţia în stratul intermediar al epidermului fetal la 14 săptămâni. Celulele Merkel, alte celule dendritice, au originea probabil in situ şi apar în săptămâna a 6-a de dezvoltare.

1.2. Dezvoltarea anexelor pielii

Anexele pielii (părul, unghia, glandele sudoripare şi glanda sebacee) se dezvoltă din stratul germinativ al epidermului.

Mugurele epitelial primar pilo-sebaceu-apocrin apare la începutul lunii a 3-a de viaţă intrauterină. Dezvoltarea foliculilor piloşi începe la nivelul extremităţii cefalice şi continuă în direcţie cefalo-caudală. Celulele germinative ale fiecărui mugure al părului se divid rapid şi cresc în profunzime ca nişte coloane, pătrunzând în derm şi ţesutul celular subcutanat. Ele proliferează însă şi în sus, canalizând epidermul, pentru a forma învelişurile tijei părului. Baza coloanei va da naştere bulbului, care va acoperi un ghem vascular, viitoarea papilă foliculară. Celulele germinative situate imediat deasupra papilei vor constitui matricea foliculului pilos. Melanocitele por fi evidenţiate printre celulele matricei în luna a 4-a – a 5-a de viaţă intrauterină. Celulele matricei vor prolifera constituind mai multe tuburi concentrice care vor forma tija părului şi învelişurile sale.

În săptămâna a 16-a apar pe partea laterală a mugurelui pilo-sebaceu-apocrin, 3 zone de aglomerări de celule epiteliale care formează nişte proeminenţe în mezenchim. Cea mai joasă dintre acestea va constitui locul de implantare a muşchiului arector al părului. Celulele proeminenţei mijlocii se încarcă cu lipide şi formează glanda sebacee, care se deschide printr-un conduct strâmt în canalul central al părului. Celulele proeminenţei superioare pătrund în jos în ţesutul celular subcutanat, formând o coardă solidă, care se răsuceşte, rezultând glanda sudoripară apocrină, care se deschide de obicei în canalul părului, deasupra ductului sebaceu. Mai rar ductul apocrin se deschide direct la suprafaţa pielii. Cele mai multe din glandele apocrine primare involuează după luna a 5-a, persistând doar pe anumite zone cutanate (axile, areole mamare, anogenital, periombilical).

Glandele sudoripare ecrine încep să se dezvolte în luna a 4-a de viaţă intrauterină, iniţial pe palme şi tălpi, apoi pe restul suprafeţei cutanate, din grămezi de celule germinative de la baza prelungirilor interpapilare. Coloane subţiri de celule epiteliale bogate în glicogen pătrund perpendicular în jos în derm, dar şi în sus, la nivelul epidermului. Porţiunea profundă a coloanei, ajunsă în dermul inferior sau ţesutul celular subcutanat se răsuceşte formând glomerulul sudoripar ecrin. Lumenul devine patent şi sudoarea este secretată către vârsta de 24 săptămâni.

Unghia apare pe faţa dorsală a ultimelor falange în timpul primului trimestru ca o placă patrulateră, lucioasă, moale, demarcată lateral şi proximal

printr-un şanț superficial. La vârsta de 9 săptămâni, o coloană de celule germinative şi intermediare din epiteliul acestei plăci creşte proximal, pătrunzând oblic în derm şi constituind matricea. Pliul proximal se formează în unghiul dintre epiteliul matricei şi epidermul de suprafață. Mai târziu lunula va delimita matricea în partea ei distală. La vârsta de 14 săptămâni, celule cornificate de la nivelul matricei vor prolifera în sens distal formând lama unghiei, care va acoperi complet patul unghiei la 20 săptămâni.

1.3. Dezvoltarea dermului şi hipodermului

Dermul embrionar este format inițial din celule mezenchimale stelate dispuse într-o matrice care conține mucopolizaharide acide (substanța fundamentală). Fibroblastele diferențiate din celulele mezenchimale produc în cursul lunii a 3-a o rețea delicată de fibre de reticulină. Fibrele de colagen pot fi vizualizate la 4 luni, iar fibrele elastice apar către vârsta de 6 luni de viață intrauterină, majoritatea formându-se însă după naştere.

Rețeaua dermică de vase sanghine şi limfatice apare mai târziu în cursul primului trimestru şi nu este complet dezvoltată înainte de ultimul trimestru.

Celulele mezenchimale ale dermului dau de asemenea naştere în timpul celui de al 2-lea trimestru mastocitelor, perioadă în care dermul este colonizat şi de macrofage cu proveniență în măduva osoasă.

Hipodermul se formează din celule mezenchimale care se diferențiază spre celule grăsoase. După 20 săptămâni se dezvoltă „grăsimea brună” în regiunile cervicală, subclaviculară, retrosternală şi perineală, cu rol în termogeneză prin oxidarea acizilor graşi. Grăsimea propriu-zisă apare târziu în trimestrul al 2-lea.

1.4. Dezvoltarea nervilor cutanați

Nervii cutanați provin din ectodermul crestei neurale şi pot fi detectați în dermul embrionar la vârsta de 5 săptămâni. În continuare, rețeaua neurală se dezvoltă, formându-se nervi senzoriali somatici, nervi motori autonomi şi organe senzoriale specializate.

Dezvoltarea şi diferențierea elementelor structurale ale pielii are loc sub controlul şi influența unor factori generali şi locali. Din cei generali sunt de menționat influențele genetice, hormonale, nervoase ş.a., iar din cei locali interacțiunea şi inducția derm-epiderm şi invers. Factori externi (medicamentoşi, infecțioşi, radiații ionizante ş.a.) pot să determine perturbări în dezvoltarea organului cutanat, în special când acționează în primele luni de viață intrauterină.

2. Anatomia pielii

Pielea este un înveliş membranos conjunctivo-epitelial, care acoperă întreaga suprafață a corpului şi se continuă cu semimucoasele şi mucoasele cavităților naturale.

Aspectul anatomic al pielii variază cu regiunea topografică, ca şi în raport cu vârsta, sexul, rasa.

2.1. Dimensiunile pielii

Pielea este cel mai mare organ al corpului.

- **Suprafața pielii**

La un adult de talie medie suprafața cutanată este de 1,5-1,8 m^2. Repartiția procentuală pe segmente ale corpului este dată de regula multiplului lui 9 al lui Wallace: 9% pentru fiecare membru superior, 18% pentru fiecare membru inferior, 36% pentru trunchi, 9% pentru cap şi gât şi 1% pentru organele genitale.

- **Grosimea pielii**

Grosimea pielii variază cu regiunea anatomică, sexul, vârsta. Pielea palmelor şi tălpilor poate ajunge la 5 mm, în timp ce aceea de la nivelul pleoapelor şi prepuțului are doar 0,2-0,5 mm. La copii, bătrâni şi femei pielea este mai subțire.

- **Greutatea pielii**

Greutatea pielii este aproximativ 1/15 din greutatea totală a corpului (4-5 Kg la adult). Împreună cu hipodermul ajunge la 20 kg.

2.2. Culoarea pielii

Culoarea normală a pielii depinde de o serie de factori ca: dispersia luminii prin epidermul keratinizat, cantitatea de melanină produsă de melanocite şi diferențele legate de proprietățile şi numărul melanosomilor, vascularizația dermului şi concentrația sângelui în oxihemoglobină şi hemoglobină redusă, cantitatea de caroten de la nivelul stratului cornos şi hipodermului.

Se constată variații ale culorii pielii în funcție de rasă, sex, vârstă, regiunea topografică.

Denumirea raselor este dată de culoarea pielii. Microscopia electronică a arătat că melanosomii din pielea neagră sunt mai mari decât cei din pielea albă şi sunt dispersați. La rasa albă, femeile şi copii au pielea mai deschisă la culoare. Pe anumite zone topografice (areole mamare, perineu, părți descoperite) culoarea pielii este mai închisă.

2.3. Relieful cutanat

Suprafața pielii nu este perfect netedă, remarcându-se proeminențe, depresiuni şi orificii.

- **Proeminențele**

Proeminențele sunt **tranzitorii** şi **permanente**. Cele tranzitorii sunt datorate contracției muşchilor arectori ai părului. Cele permanente sunt produse de marile pliuri de flexie, de pliurile secundare, care corespund liniilor de tensiune elastică cutanată şi de crestele papilare.

Aspectul crestelor de suprafață rezultă din configurația papilelor dermice şi a prelungirilor interpapilare epidermice, din aranjamentul benzilor de colagen dermic şi din tracțiunea muşchilor, având ca rezultat contractura fasciei. Aceste creste realizează la nivelul palmelor şi tălpilor o „gravură" specifică fiecărui individ, purtând denumirea de **dermatoglife**. Studiul dermatoglifelor permite identificarea persoanei, ca şi detectarea unor anomalii genetice (Sindromul Down) şi defecte cauzate de infecții intrauterine ca rubeola.

- **Depresiunile**

Depresiunile sau şanțurile pielii sunt **structurale** şi de **locomoție**. Cele structurale sunt adânci (inghino-crurale, submamare, interfesiere) sau superficiale, fine, scurte şi numeroase, realizând cadrilajul normal. Cele de locomoție sunt cutele din jurul articulațiilor.

- **Orificiile cutanate**

Orificiile cutanate sau porii sunt depresiuni infundibuliforme reprezentând locul de deschidere a foliculilor pilosebacei sau glandelor sudoripare. La nivelul marilor orificii naturale pielea se continuă cu semimucoasele şi mucoasele.

2.4. Distribuția pilozității

Pielea poate fi împărțită după distribuția pilozității în glabră (lipsită de păr) şi păroasă (acoperită de păr).

La om părul are doar un rol ornamental, spre deosebire de blana altor mamifere care serveşte de înveliş protector. Până la pubertate perii se cantonează exclusiv la nivelul scalpului, sprâncenelor şi genelor, iar după pubertate se dezvoltă la ambele sexe axilar şi pubian, iar la bărbat şi la nivelul feței, pieptului. Teritoriile cutanate acoperite de păr des sunt deci restrânse, dar pe restul suprafeței cutanate sunt peri fini, excepție făcând palmele, tălpile, glandul penisului, fețele dorsale ale ultimelor falange, joncțiunile muco-cutanate, care sunt complet glabre.

3. Structura histologică a pielii

Pielea este un organ complex, care conține multiple tipuri celulare şi structuri specializate. Ea constă dintr-un epiteliu (epidermul), un țesut conjunctiv (dermul) şi un țesut adipos (hipodermul) şi include şi alte țesuturi ale corpului, cu excepția osului şi cartilagiului.

3.1. Structura histologică a epidermului

Epidermul este un epiteliu scuamos stratificat cu reînnoire continuă care are două zone majore: profundă (viabilă) şi superficială (neviabilă).

Celula structurală a epidermului este **keratinocitul**. Keratinocitele sunt dispuse în straturi suprapuse bine definite, care din profunzime spre suprafață sunt:

- stratul bazal sau germinativ;
- stratul spinos;
- stratul granulos;

} epidermul viabil

- stratul cornos – epidermul neviabil.

Un strat adițional, stratul lucios, este vizibil în zonele de tegument cu strat granulos şi cornos groase, în special la nivelul palmelor şi tălpilor.

♦ **Stratul bazal**

Stratul bazal este obişnuit format dintr-un singur rând de celule, mai rar din 2-3 rânduri (în pielea glabră şi în epidermul hiperproliferativ). Conține keratinocite cilindrice sau cuboide, cu nuclei mari, ovalari sau alungiți, închişi la culoare, cu nucleol important. Aceste celule au organitele obişnuite, ribosomii fiind numeroşi, ca şi melanosomi transferați din melanocite. Ele conțin de asemenea filamente de keratină (tonofilamente), care aparțin familiei filamentelor intermediare şi care se organizează în benzi fine în jurul nucleului, conectându-se cu formațiunile de legătură (desmosomii şi hemidesmosomii) ale celulelor bazale. Membrana keratinocitelor bazale este formată din glicolemă, plasmalemă şi citoschelet.

Formațiunile de conexiune ale celulelor bazale între ele sunt desmosomii, care sunt plăcuțe discoide alcătuite din proeminențe ale membranei a două celule adiacente şi ciment intercelular. Keratinocitele bazale se leagă de membrana bazală prin hemidesmosomi, care au o singură plăcuță spre celulele bazale, lipsind plăcuța simetrică spre derm.

Din populația de keratinocite bazale, celulele suşă sunt celule cu reînnoire continuă prezentând un potențial proliferativ foarte important şi dând naştere unor „celule fiice" care vor fi supuse diferențierii.

Celulele suşă epidermice au un ciclu celular lung, marcajul lor fiind prelungit după încorporarea de nucleotide marcate. Ele sunt numite încă „label retaining cells" (LRCs).

♦ **Stratul spinos**

Stratul spinos este constituit din 5-20 rânduri de celule poliedrice, cu axul mare orizontal, cu nucleul rotund, clar, cu 1-2 nucleoli, citoplasma eosinofilă, mai condensată periferic şi organitele obişnuite. În partea superioară a stratului spinos apar organite celulare noi, numite keratinosomi sau granule lamelare sau corpi Odland. Acestea sunt mici granule formate din lamele alternante, vizibile în microscopie electronică (ME), care conțin fosfolipide, proteine, polizaharide, hidrolaze acide (fosfatază acidă). Tonofilamentele din celulele spinoase sunt mai groase şi aranjate în mănunchiuri dense. Formatiunile de legătură dintre celule sunt desmosomii.

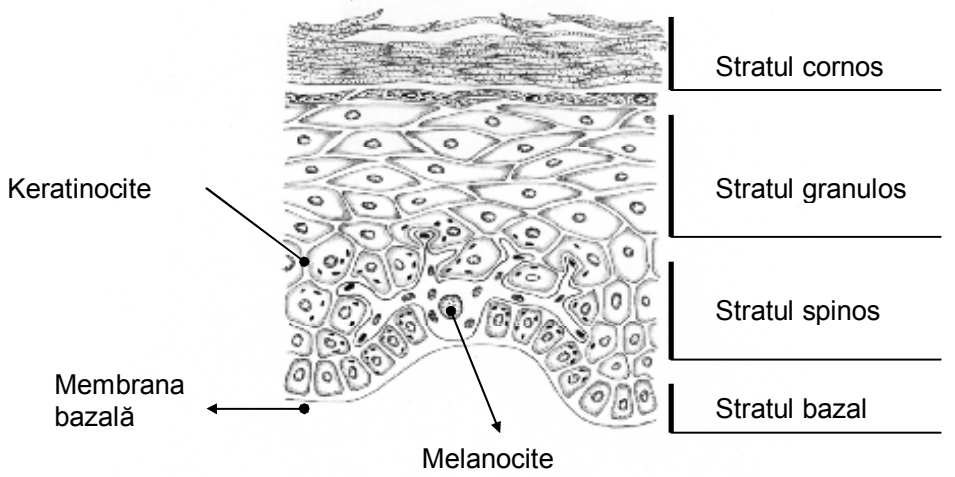


Fig. 1 Straturile epidermului

♦ **Stratul granulos**

Stratul granulos este alcătuit din 3-10 rânduri de celule turtite, romboidale, cu axul mare orizontal, care prezintă în citoplasmă în microscopie optică (MO) granule bazofile neregulate de keratohialină. La o mărire mai mare, granulele de keratohialină au o substructură particulată, cu particole neregulate, aranjate în rânduri sau ca nişte zăbrele.

Nucleii celulelor granuloase sunt picnotici, organitele celulare sunt încă evidente, dar se degradează, filamentele de keratină sunt în benzi groase. Keratinosomii, la nivelul interfaței dintre stratul granulos şi cel cornos se agregă în ciorchine, fuzionează cu membrana plasmatică şi eliberează componenții lor în spațiul extracelular.

♦ **Stratul cornos**

Stratul cornos este format din celule turtite, poliedrice, lipsite de nucleu şi organite celulare (corneocite). Filamentele de keratină sunt agregate în macrofibre sub influența filaggrinei. Membrana celulelor este groasă, desmosomii sunt degradați şi dispar în partea superioară a stratului cornos.

Celulele stratului cornos sunt dispuse în coloane verticale, pe 4-10 rânduri.

- **Stratul lucios**

Stratul lucios este un strat adiţional, omogen, eosinofilic, situat între cel granulos şi cel cornos în epidermul gros, fiind evident la nivelul palmelor şi tălpilor. Este compus din celule cu nucleu picnotic sau anucleate, cu citoplasma densă, fără organite celulare, care conţin filamente de keratină imersate într-o matrice de eleidină.

3.2. Celulele dendritice epidermice

- **Melanocitele**

Melanocitele sunt celule dendritice înalt diferenţiate, derivate din creasta neurală, responsabile de sinteza melaninei. Ele sunt intercalate printre keratinocitele bazale.

În MO, pe secţiunile colorate cu hematoxilină-eosină au citoplasma clară şi un nucleu ovoid, închis la culoare. Aspectul dendritic poate fi evidenţiat prin reacţia DOPA, fiind DOPA-pozitive şi prin impregnaţie argentică.

În ME melanocitele se disting de keratinocite prin lipsa desmosomilor şi tonofibrilelor şi citoplasma mai translucidă. Ele conţin melanosomi, organite specializate în sinteza melaninei, care se formează în apropierea aparatului Golgi, evoluând în 4 stadii: sferic, oval (cu numeroase melanofilamente), incomplet melanizat şi complet melanizat (electronodens, de aspect veziculo-globular). Melanosomii migrează pe măsura evoluţiei lor spre vârful dendritelor, fiind cedaţi keratinocitelor din jur prin **apocopaţie**.

Melanocitele conţin de asemenea filamente citoplasmatice fine, implicate în transferul melanosomilor.

- **Celulele Langerhans**

Celulele Langerhans sunt celule dendritice de origine mezenchimală, situate în partea mijlocie şi profundă a epidermului, în epiteliile mucoaselor, uneori în derm. În MO pe secţiuni colorate cu hematoxilină-eosină apar ca celule clare. Sunt DOPA-negative şi aurofile (se colorează cu clorură de aur). Ele pot fi de asemenea identificate şi diferenţiate de melanocite prin procedee enzimatice histochimice (reacţii pentru adenozinfosfatază, aminopeptidază, alfaDmanozitază). De asemenea ele pot fi evidenţiate cu anticorpul monoclonal OKT6, prin tehnica imunoperoxidazei sau imunofluorescenţei.

Microscopia electronică a putut preciza mai bine morfologia celulelor Langerhans, evidenţiind citoplasma relativ clară, nucleul lobulat, reticulul endoplasmic bine dezvoltat, complexul Golgi, lisosomi, lipsa tonofilamentelor şi desmosomilor. S-au identificat de asemenea în citoplasmă organite specifice, granulele Birbeck, care au formă de bastonaş sau rachetă de tenis şi sunt legate de procesul de endocitoză. Granulele Birbeck sunt recunoscute prin anticorpul monoclonal anti-Lag (Langerhans-associated granule).

Celulele Langerhans exprimă pe suprafața lor antigenele HLA-DR, DP şi DQ, antigenul T6, antigenele CD1 (CD1a, CD1c), antigenul CD4 (receptor pentru HIV), CD14 şi CD33 (markeri ai monocitelor), VLA (very late antigens = antigene foarte târzii), molecule de adeziune ş.a. şi au receptori pentru fracțiunile Fcγ şi Fcε ale IgG şi IgE, multilectina DEC205, C3b, C4d, CD23 (receptor pentru IgE în dermatita atopică) etc.

Recent a fost identificată o nouă lectină, numită Langerin, care funcționează ca un receptor endocitic, pentru a transloca ligandul de pe suprafața celulei în granula Birbeck.

- **Celulele Merkel**

Celulele Merkel sunt celule dendritice prezente printre keratinocitele bazale în epiderm şi mucoasa bucală. Nu pot fi recunoscute în MO prin colorația hematoxilină-eosină, dar pot fi vizualizate prin impregnație argentică.

ME a precizat că prezintă un nucleu lobulat, citoplasma clară, granule intracitoplasmatice electronodense legate de membrană, numeroase prelungiri dendritice, câțiva desmosomi pe care se inseră filamente fine, asemănătoare tonofilamentelor.

Celulele Merkel stabilesc legături cu axoni terminali nemielinizați, conțin enolază neuron-specifică, sinaptofizină, chromogranină A şi exprimă imunoreactivitate față de variate neuropeptide (metenkefalină, VIP).

Sunt avansate 2 ipoteze privind originea celulelor Merkel: din creasta neurală şi migrează spre epiderm şi din celulele epiteliale, formându-se in situ. Ele prezintă imunoreactivitate pentru citokeratina filamentelor intermediare şi proteinele desmosomale, dar şi pentru sinaptophisină, metenkefalină, polipeptidul intestinal vasoactiv, enolază ş.a.

- **Celulele dendritice nedeterminate**

Celulele dendritice nedeterminate au o morfologie asemănătoare celulelor Langerhans dar sunt lipsite de granule Birbeck. Ele reacționează specific cu anticorpul monoclonal OKT6 şi sunt considerate precursori ai celulelor Langerhans.

- **Celulele dendritice Thy-1+**

Celulele dendritice Thy-1+ sunt celule dendritice derivate din măduvă care leagă antigenul Thy-1 şi au unele caractere fenotipice ale celulelor killer naturale.

3.3. Structura histologică a joncțiunii dermo-epidermice

Joncțiunea dermo-epidermică este una din cele mai întinse joncțiuni epitelio-mezenchimale din organism. Componenta majoră a acesteia este membrana bazală dermo-epidermică.

Joncțiunea dermo-epidermică cuprinde următoarele elemente structurale:

- filamentele intermediare ale keratinocitelor bazale;

- membrana plasmatică bazală a keratinocitelor bazale, melanocitelor, celulelor Merkel;
- hemidesmosomii: condensări electronodense la nivelul membranei plasmatice a keratinocitelor bazale, cu o parte intracelulară (placa de ataşare), care serveşte ca punte de interacţiune cu filamentele intermediare şi o parte extracelulară (placa subbazală), care este localizată în lamina lucida;
- membrana bazală dermo-epidermică, formată din 3 straturi: lamina lucida, lamina densa şi lamina fibroreticularis;

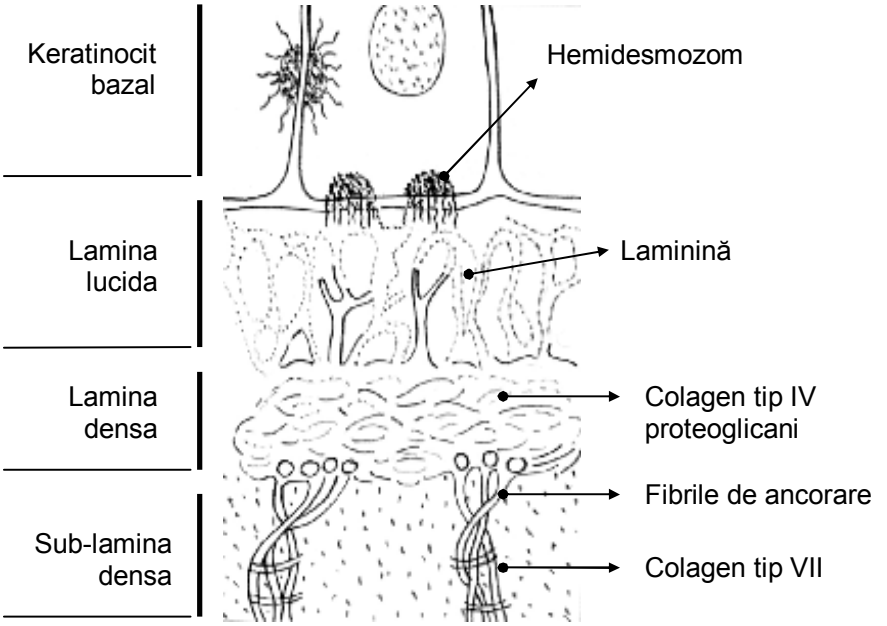


Fig. 2 Aspect de detaliu al zonei bazale (Reprodusă din Dermatology AN ILLUSTRATED COLOUR TEXT, Second edition, David J. Gawkrodger, Basic principles: Microanatomy of the skin, Page 2, 1997, cu permisiunea Elsevier Science)

- filamentele de ancorare: structuri filamentoase fine, verticale, care traversează lamina lucida şi care conectează hemidesmosomii la lamina densa; nu se ştie dacă se inseră în lamina densa sau în fibrilele de ancorare;
- fibrilele de ancorare: structuri scurte, curbe, care realizează o buclă înapoi în lamina densa şi care se inseră pe plăcile de ancorare; au terminaţii în evantai sau ca o mustaţă;
- plăcile de ancorare, situate în dermul superficial, nu sunt întotdeauna recunoscute pe secţiunile ultrafine convenţional preparate şi pot deveni mai vizibile în condiţii speciale de preparare (ţesut proaspăt nefixat, pentru imunoelectronoscopie cu aur);

- microfibrilele elastice, componente ale laminei fibroreticularis, care se leagă în sus cu lamina densa şi se proiectează în derm, unde se asociază cu fibrele elastice ale stratului reticular; aceste structuri sunt mai puțin numeroase decât fibrilele de ancorare şi tind să scadă cu vârsta.

Filamentele intermediare, hemidesmosomii, filamentele de ancorare, lamina densa şi fibrilele de ancorare conectează citoscheletul keratinocitului cu rețeaua dermică de colagen interstițial.

Principalii constituenți macromoleculari ai zonei bazale dermo-epidermice, evidențiați prin imunocitochimie, sunt reprezentați de:

- keratinele 5 şi 14 din filamentele intermediare ale citoscheletului keratinocitelor bazale;
- antigenele pemfigoidului bulos (230 KD şi 180 KD), integrina alfa6beta4 şi alte antigene mai puțin bine definite din hemidesmosomi;
- laminina, componentul major al laminei lucida;
- kalinina şi k-laminina, variante ale lamininei, din filamentele de ancorare;
- nidogenul (entactina), o glicoproteină localizată în lamina lucida;
- epiligrina, componentul major al matricei extracelulare, care mediază adeziunea celulelor bazale la membrana bazală; înrudită sau identică cu kalinina;
- colagenul tip IV, concentrat în lamina densa, dar prezent şi în placa de ancorare;
- colagenul tip VII, principalul component al fibrilelor de ancorare;
- sulfatul de heparan (perlecan), tapisează stratul de colagen din lamina densa pe ambele suprafețe;
- condroitin-6-sulfatul, un mucopolizaharid acid sulfatat.

3.4. Structura histologică a dermului

Straturile dermului din suprafață spre profunzime sunt:

- dermul papilar:
- dermul reticular.

Componentele dermului sunt: celulele, fibrele şi substanța fundamentală.

Celulele dermului

- **Fibroblastul**, celulă tânără, în curs de diferențiere şi fibrocitul diferențiat, cu origine mezenchimală, poate fi mic, fuziform (celulaS) sau mai mare, turtit, amoeboid (celula A). În ME se evidențiază citoplasma abundentă, nucleul mare, ovalar, situat central, cu cromatină fină şi 1-2 nucleoli (pentru fibroblast), reticulul endoplasmic bine dezvoltat, ribosomii importanți, aparatul Golgi. El produce colagen şi elastină.

- **Mastocitul**, cu origine în măduva hematopoetică, este ovoid sau fuziform, mono sau binucleat. Are în citoplasmă granule rotunde, acidofile, care se colorează metacromatic cu albastru de toluidină sau Giemsa. Este localizat în jurul vaselor, nervilor şi anexelor, în dermul subpapilar. Histochimic se poate pune în evidenţă prin reacţia cloroacetat esterază şi complexul avidină-biotină-peroxidază. În ME se evidenţiază granulele cu structură lamelară, filamentele intermediare, microtubulii, mitocondriile, aparatul Golgi, membrana cu prelungiri. Sunt 2 subpopulaţii distincte de mastocite: conjunctive (tripază-chimază+) şi mucoase (tripază+).
- **Macrofagul**, cu origine în măduva osoasă, este mai mare decât monocitul. Are citoplasma clară, nucleul luminos, alungit, reticulul endoplasmic rugos şi aparatul Golgi bine dezvoltate, filamente intermediare. Este un „măturător" implicat în ingestia şi uciderea microorganismelor şi degradarea substanţelor străine. Secretă mai multe enzime şi are numeroşi receptori.

Fibrele dermului

- **Fibrele de colagen**: în MO se prezintă ca benzi cu discrete striaţii longitudinale, situate predominent în dermul reticular; în câmp întunecat, fiecare fibră este o bandă de fibrile paralele; în ME sunt fibrile cu striaţii transversale; biochimic sunt formate din colagen, a cărui moleculă produsă de fibroblast are 3 lanţuri polipeptidice răsucite într-un triplu helix (domeniul helicoidal) şi câte un domeniu globular la fiecare capăt (amino-terminal şi carboxi-terminal). Există 14 tipuri de colageni, primii 5 fiind bine caracterizaţi.
- **Fibrele de reticulină**: sunt fine, dispuse în reţea, predominent în dermul papilar şi în jurul anexelor. În MO se colorează cu nitrat de argint în negru. În ME se prezintă ca fibrile separate printr-o substanţă interfibrilară.
- **Fibrele elastice**: sunt benzi fine care formează în dermul papilar un plex de fibre de elaunină, situate paralel cu joncţiunea dermo-epidermică; alte fibre, de oxitalan, sunt perpendiculare pe joncţiunea dermo-epidermică; se colorează cu orceină sau rezorcină-fucsină. În ME de transmisie se evidenţiază 2 componente: elastina (amorfă, electrono-translucidă, cu aspect striat) şi componenta microfibrilară, compusă parţial din fibrilarin, înconjurând miezul central de elastină. Aminoacizii desmosina şi isodesmosina sunt componenţi unici pentru fibrele elastice.

Substanţa fundamentală a dermului

- Substanţa fundamentală a dermului: în MO este o substanţă amorfă; conţine proteoglicani, glicozaminoglicani, electroliţi, apă. Metodele de colorare sunt:

- metacromazia;
- cu fier coloidal;
- cu albastru Alcian;
- cu roşu rutenium.

În ME este de aspect floculent şi filamentos.

Fibronectina este o macromoleculă a dermului care are rol de proteină de adeziune ataşând celulele, în special fibroblastele, la colagen.

Fibronectinele se leagă de fibrele de colagen tip III (fibrele de reticulină), în dermul papilar şi în jurul vaselor.

3.5. Structura histologică a hipodermului

Hipodermul este compus din lipocite (adipocite) organizate în lobuli, despărțiți prin septuri de țesut conjunctiv, care conțin vase sanghine şi limfatice şi nervi. Ramuri mici din vasele septale traversează printre lobulii grăsoşi şi se ramifică în jurul fiecărui lipocit printr-o rețea capilară.

3.6. Structura histologică a anexelor pielii

Structura glandelor sudoripare ecrine

Glandele sudoripare ecrine sunt în număr de 2-4 milioane, distribuite pe aproape întreaga suprafață a corpului, cu excepția vermilionului buzelor, părții interne a prepuțului, glandului, labrelor mici. Sunt mai numeroase pe palme, tălpi şi în axile.

Structural prezintă 2 segmente: glomerulul secretor şi ductul excretor.

Glomerulul secretor este format din 3 tipuri de celule:

- celule clare (secretorii), piramidale, cu mitocondrii abundente şi granule de lipofuscină;
- celule întunecate (mucoide), secretoare de mucus, cuboide sau piramidale, cu granule întunecate;
- celule mioepiteliale.

Prezintă o membrană bazală la exterior.

Ductul excretor prezintă 2 porțiuni:

- dermică, cu 2 straturi de celule (bazale şi luminale) şi o membrană la exterior;
- epidermică, cu un singur rând de celule luminale şi fără membrană bazală.

Se deschide direct la suprafața cutanată.

Structura glandelor sudoripare apocrine

Glandele sudoripare apocrine sunt dispuse pe anumite zone cutanate: axile, areole mamare, perineu, organe genitale externe, regiuni inghinale, zona periombilicală.

Sunt mai mari decât glandele sudoripare ecrine. Au o structură histologică asemănătoare şi se deschid în ductul folicular.

Structura glandelor sudoripare apoecrine

Acestea reprezintă aproximativ 50% din glandele sudoripare axilare ale adulților cu hiperhidroză axilară. Prezintă un duct lung care se deschide direct la suprafața pielii.

Structura glandelor sebacee

Glandele sebacee sunt dispuse în număr mare pe față, scalp, piept, partea superioară a spatelui şi sunt asociate foliculilor piloşi. În MO se evidențiază că sunt multilobate, fiind formate din celule cu nucleu mic întunecat şi citoplasmă spumoasă. În ME, celulele periferice au tonofilamente şi puține picături de lipide, iar celulele centrale sunt pline cu lipide. Ductul excretor, care se deschide în ductul folicular, prezintă un epiteliu scuamos stratificat.

Structura histologică a părului

Părul este distribuit pe întreaga suprafață a pielii, cu excepția palmelor, tălpilor şi a unor zone de la nivelul organelor genitale externe.

Tipuri de păr întâlnite la om sunt:

- **lanugo**: păr fin, lung, moale, nemedulat şi obişnuit nepigmentat, care acoperă foetusul şi cade în lunile a 7-a – a 8-a;
- **vellus**: păr fin, scurt, nemedulat, uzual hipopigmentat, dispus pe suprafața numită glabră a pielii adultului; la copil este remarcat la nivelul scalpului până la vârsta de 6 luni;
- **intermediar**: păr scurt, nedepăşind 1 cm lungime, fin, moale, hipopigmentat, prezent pe pielea capului la copil, între 11 şi 16 ani;
- **terminal**: păr lung, aspru, medulat, pigmentat, întâlnit la adult la nivelul scalpului, genelor şi sprâncenelor, bărbii, axilelor, regiunii pubiene.

Pe o secțiune longitudinală firul de păr prezintă următoarele segmente:

- **porțiunea joasă (bulbul folicular)**, extinzându-se de la baza foliculului la inserția muşchiului arector, este compusă din cinci structuri majore: papila foliculară cu anse capilare, asigurând nutriția părului; matricea formată din celule pluripotente, cu nucleu mare şi citoplasmă bazofilă, care dau naştere părului; firul de păr, teaca epitelială internă şi teaca epitelială externă;
- **porțiunea mijlocie (istmul)**, delimitată inferior de ataşarea muşchiului arector şi superior de deschiderea ductului sebaceu;
- **porțiunea superioară (infundibulul)**, situată deasupra intrării ductului sebaceu.

Pe o secțiune orizontală tija părului este formată din centru spre periferie din următoarele straturi concentrice:

- **medulara**: poate fi discontinuă în MO sau chiar absentă; apare amorfă din cauza keratinizării parțiale;
- **corticala**: formată din celule care se keratinizează progresiv pe măsură ce evoluează în sus de la nivelul matricei, pierzând nucleii şi încărcându-se cu fibrile de keratină;
- **cuticula**: formată dintr-un rând de celule suprapuse ca țiglele pe acoperiş, cu marginea liberă în sus.

În afara tijei părului este situată teaca epitelială internă, formată din interior spre exterior din următoarele straturi concentrice:

- **cuticula tecii epiteliale interne**: cu un singur rând de celule suprapuse ca țiglele, cu marginea liberă în jos, care conțin puține granule de trichohialină;
- **stratul Huxley**: cu 2 rânduri de celule, cu numeroase granule de trichohialină, eosinofile;
- **stratul Henle**: cu un rând de celule, cu numeroase granule de trichohialină.

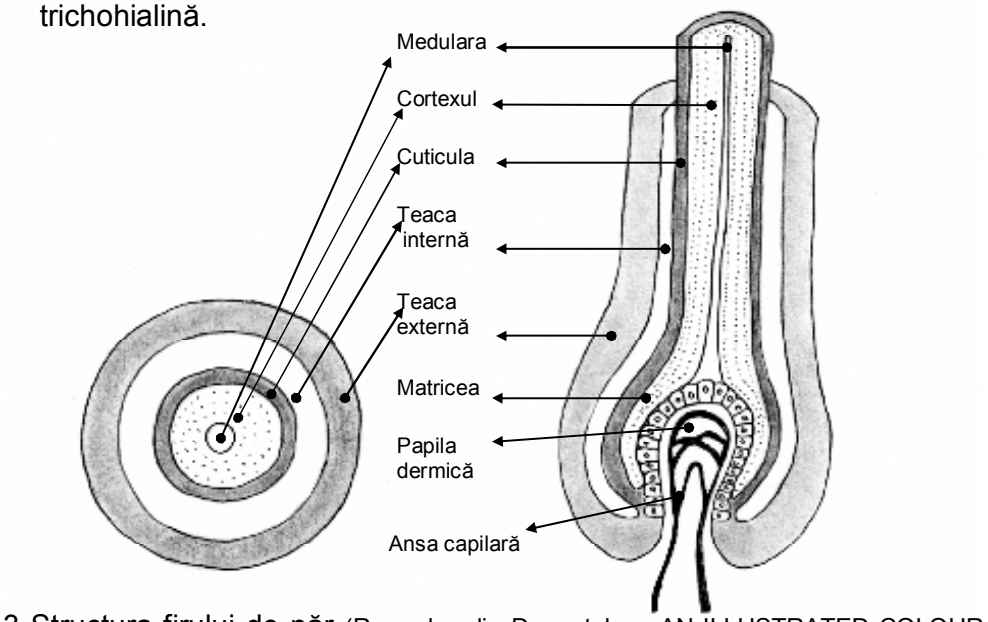


Fig. 3 Structura firului de păr (Reprodus din Dermatology AN ILLUSTRATED COLOUR TEXT, Second edition, David J. Gawkrodger, Basic principles: Derivatives of the skin, Page 4, 1997, cu permisiunea Elsevier Science)

Celulele tecii epiteliale interne după ce se keratinizează prin formarea granulelor de trichohialină, ajunse la nivelul istmului, suferă un proces de dezintegrare.

În afara tecii epiteliale interne este situată teaca epitelială externă formată dintr-o invaginare a epidermului de suprafață, având aceeaşi structură histologică cu acesta. La nivelul zonei de intrare a ductului sebaceu, ea se continuă cu epidermul de suprafață care mărgineşte infundibulul.

Stratul vitros formează o zonă omogenă, eosinofilă în afara tecii epiteliale externe. La exteriorul acestuia se găseşte teaca fibroasă compusă din benzi groase de colagen.

Structura histologică a unității unghiale

Unghia (lama unghială, tableta unghială) este o anexă cutanată keratinizată. Este o lamă cornoasă patrulateră, netedă, strălucitoare, dură şi flexibilă, situată pe fața dorsală a ultimei falange. Este formată dintr-un material cornos particular numit **onichină**.

Unitatea unghială cuprinde unghia şi alte 4 structuri epiteliale: matricea unghială, patul unghiei, repliurile periunghiale şi hiponichiumul.

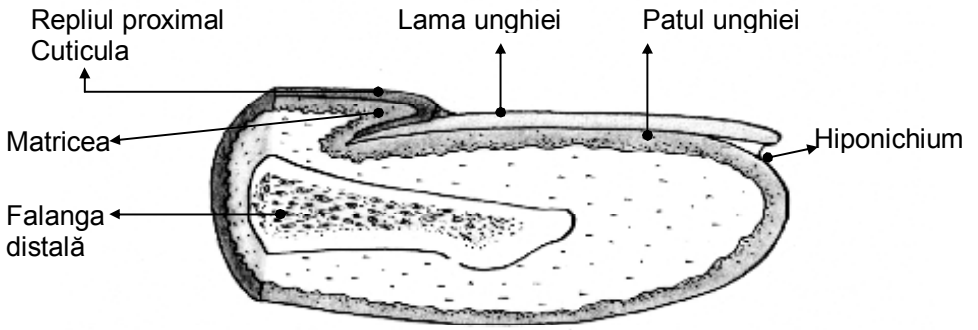


Fig. 4 Structura unității unghiale (Reprodusă din Dermatology AN ILLUSTRATED COLOUR TEXT, Second edition, David J. Gawkrodger, Basic principles: Derivatives of the skin, Page 4, 1997, cu permisiunea Elsevier Science)

Lama unghială cuprinde 3 zone:

- rădăcina, care iese direct din matrice şi este ascunsă de repliul periunghial proximal;
- zona proximală (rozee), se sprijină pe patul unghiei;
- marginea liberă, neaderentă de țesuturile subiacente, are culoare albicioasă.

Matricea unghială se găseşte sub repliul proximal dar se extinde puțin şi sub lama unghială. Este formată dintr-un epiteliu gros care se keratinizează fără a forma granule de keratohialină. Ea produce lama unghială.

Patul unghial este format dintr-un epiteliu care acoperă un derm direct în contact cu falanga distală, care produce o cantitate minimă de keratină şi este aderent la partea inferioară a lamei unghiei.

Lama unghială creşte din matrice şi se sprijină pe pat. Ea conține keratină dură.

Repliurile periunghiale: Repliul proximal (supraunghial) acoperă matricea şi se continuă cu cuticula, o expansiune a stratului cornos pe tableta unghială. El se continuă cu cele 2 repliuri laterale.

Hiponichiumul este o expansiune subunghială a epidermului la extremitatea distală, legând patul unghial de pulpa degetului.

3.7. Vascularizația pielii

Vasele sanghine

Rețeaua vasculară a pielii este organizată în plexuri orizontale legate prin vase verticale de distribuție şi colectare.

Plexul subcutanat este format din ramuri mici din arterele musculocutanate care străbat aponevroza superficială şi se ramifică în țesutul celular subcutanat. Fiecare arteră este însoțită de 2 vene.

Plexul subpapilar este format din arteriole care urcă în derm şi se ramifică într-un plex arteriolar, fiecare arteriolă fiind dublată de 2 venule.

Plexul papilar rezultă din arteriole care se continuă cu vase capilare la nivelul papilelor dermice şi cu circulația de întoarcere. Metaarteriola asigură legătura directă între circulația arterială şi venoasă la nivelul papilei dermice.

Un alt shunt arterio-venos este glomusul, care este localizat în dermul reticular în anumite arii (pulpa degetelor şi patul unghiei, urechi, centrul feței).

Peretele vaselor cutanate este format din următoarele straturi: intimă (celule endoteliale), lamină elastică internă, medie (celule musculare) şi adventice conjunctivă.

Limfaticele cutanate

Încep prin capilare care prezintă o terminație oarbă la nivelul papilelor dermice şi se continuă cu o rețea limfatică superficială în dermul papilar şi două plexuri orizontale profunde.

3.8. Inervația pielii

Rețeaua nervoasă cutanată conține fibre somatice senzoriale şi fibre autonome vegetative.

Fibrele senzoriale singure (terminații nervoase libere) sau în asociere cu structuri specializate (receptori corpusculari) recepționează diverse senzații externe.

Fibrele motorii simpatetice inervează glandele sudoripare, musculatura vaselor, muşchii arectori ai părului, glandele sebacee.

Terminațiile nervoase libere (incluzând pe acelea asociate celulelor Merkel) sunt cele mai răspândite în piele.

Receptorii corpusculari, formați dintr-o capsulă şi un miez central, conțin componente neurale şi nonneurale.

Corpusculul Meissner, elongat sau ovoid, localizat în dermul papilar, este bine reprezentat la nivelul vârfului degetelor.

Organele terminale mucocutanate sunt localizate în dermul papilar de la nivelul buzelor, pleoapelor, glandului, clitorisului, zonei perianale.

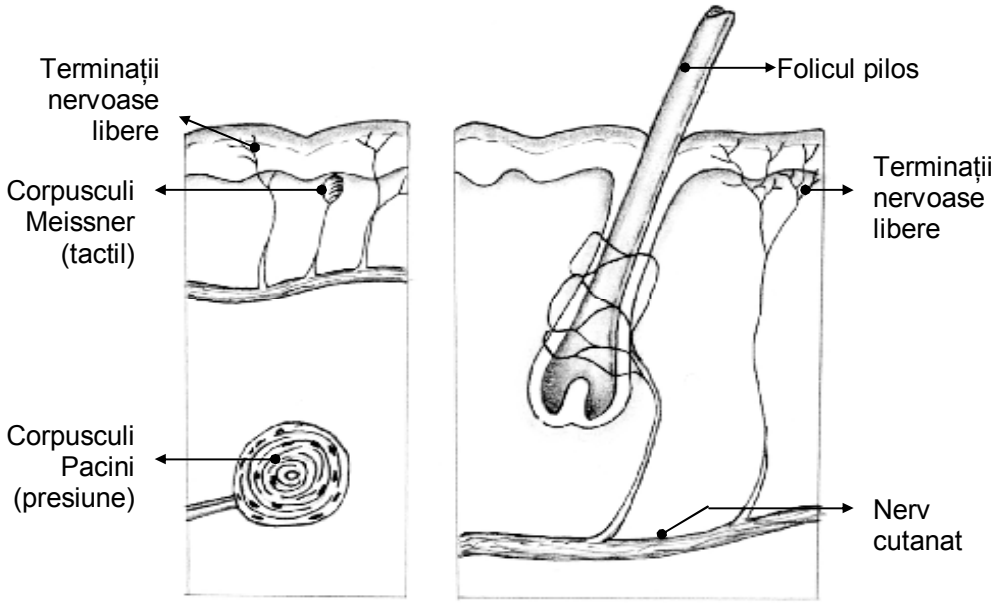


Fig. 5 Inervaţia cutanată (Reprodusă din Dermatology AN ILLUSTRATED COLOUR TEXT, Second edition, David J. Gawkrodger, Basic principles: Derivatives of the skin, Page 5, 1997, cu permisiunea Elsevier Science)

Corpusculii Vater-Pacini sunt ovoizi sau sferici turtiţi, fiind situaţi în dermul profund şi hipoderm pe zonele de presiune, la nivelul mamelonului, regiunii ano-genitale.

Corpusculii Krause, de formă neregulat rotunjită, cu capsulă subţire şi structură fibrilară, sunt numeroşi la marginea buzelor şi pe limbă, fiind situaţi în dermul papilar.

Corpusculii Ruffini, formaţi din ramificaţii nervoase amielinice, cu o capsulă fină, sunt situaţi în dermul profund şi hipoderm.

4. Fiziologia pielii

4.1. Procesul de keratinizare

Keratinizarea este o formă de diferenţiere a keratinocitelor epidermice şi anexiale.

Citoscheletul celulelor mamiferelor este compus din 3 sisteme de filamente:

- microfilamente (6 nm);
- filamente intermediare (8-10 nm);
- microtubuli (25 nm).

Keratinele sunt membri ai filamentelor intermediare.

Procesul de keratinizare cuprinde:

- fenomene degenerative;

- procese sintetice.

Fenomenele degenerative sunt reprezentate de alterări structurale ale nucleilor, organitelor celulare, membranelor plasmatice şi desmosomilor, evidențiate prin microscopie electronică.

Citoplasma keratinocitelor bazale şi din porțiunea joasă a stratului spinos conține numeroase organite celulare. Pe măsură ce celulele evoluează din profunzime spre suprafață, nucleii şi organitele celulare dispar gradual, datorită intervenției unor enzime lizozomale. ADN-ul nuclear este înlocuit de histone şi alte proteine sintetizate de către celule în stratul granulos, iar membranele plasmatice sunt îngroşate de un depozit de material dens, depus pe lamina internă. În stratul cornos se produce clivajul desmosomilor, ceea ce duce la separarea celulelor cornoase.

Procesele sintetice cuprind:

- formarea filamentelor intermediare de keratină: este un proces dinamic caracterizat prin incorporarea continuă a subunităților polipeptidice ale keratinei în rețeaua existentă de filamente. Filamentele intermediare de keratină au un rol important în diferențierea keratinocitelor de la celula germinativă a stratului bazal la celula moartă, cornificată din stratul cornos;
- sinteza keratinosomilor: are loc în partea superioară a stratului spinos, în apropierea aparatului Golgi. Keratinosomii migrează în citoplasmă, fuzionează cu membrana plasmatică şi descarcă componenții lor (fosfolipide, glicoproteine, lipaze, glicozidaze, fosfataze acide) în spațiul intercelular. Fosfolipidele contribuie la realizarea funcției de barieră a stratului cornos. Lipazele convertesc lipidele polare într-o formă nonpolară, formând rânduri cristaline în spațiul intercelular în stratul cornos, realizând un înveliş rezistent la apă. Fosfatazele acide favorizează descuamația prin dizolvarea structurilor intercelulare adezive;
- formarea anvelopei celulare: această anvelopă cornificată este o structură prezentă la keratinocitele keratinizate din stratul cornos. Membranele plasmatice în zona superioară a stratului granulos devin îngroşate prin depunerea pe partea internă a unui material proteinaceu, formând o „bandă marginală" sau „anvelopa celulei cornificate", foarte stabilă şi insolubilă, prin prezența de legături disulfid şi alte legături chimice. Transglutaminazele epidermice leagă proteine structurale ca loricrina, involucrina, peptide mici bogate în prolină, keratine, elafină, cistatină A şi peptide desmosomale, de membrana celulelor. Formarea legăturilor încrucişate ale proteinelor depinde de activitatea transglutaminazelor legată de calciu.
- sinteza proteinelor granulelor de keratohialină.

Granulele de keratohialină sunt structuri globulare în citoplasma keratinocitelor din stratul granulos, care rezultă din acumularea unor proteine nou sintetizate: profilagrina (o proteină bogată în histidină)

convertită în filagrină (proteina de bază a stratului cornos sau proteina bogată în histidină II) şi loricrina (un precursor al anvelopei celulare, care inițial se acumulează în granulele de keratohialină).

La şoarece granulele de keratohialină sunt de două tipuri, F şi L. Granulele F sunt mari, neregulate şi conțin profilagrină, care eliberată agregă keratina formând macrofilamente. Granulele L sunt mici, rotunde şi conțin loricrină, pe care o eliberează, aceasta formând componenta majoră a anvelopei celulei cornoase.

- sinteza keratinei

Keratinele sunt membri ai familiei filamentelor intermediare prezente în piele şi alte structuri epiteliale, constând în mare din 20 keratine epiteliale şi 10 keratine ale părului. S-au putut separa două subfamilii de keratine. Tipul I din keratinele epiteliale sunt acide, cu greutatea moleculară între 40 şi 56,5 Kda. Tipul II sunt neutre-bazice, cu masa moleculară între 52 şi 68 Kda.

Fiecare keratină este produsul unei gene unice şi keratinele sunt exprimate perechi, cu câte un membru din fiecare subfamilie. Sunt 4-10 gene implicate în sinteza fiecărei subfamilii de keratine.

Structura keratinei cuprinde:

- un domeniu central cu 4 segmente alfahelicoidale (aproximativ 310 aminoacizi) şi 3 secvențe de legătură nehelicoidale;
- două domenii nehelicoidale: „cap" şi „coadă" (amino-terminal şi carboxi-terminal).

Polipeptidele keratinei pot fi separate prin procedee electroforetice sau cromatografice.

Proprietățile keratinei sunt:

- insolubilitatea în soluții apoase acide, alcali şi solvenți organici;
- solubilizarea în prezența unor substanțe denaturante concentrate.

Factorii care controlează procesul de keratinizare sunt:

- factori de activare: estrogenii, corticosteroizii, extractele timice, presiunea mecanică, radiațiile solare;
- factori de inhibiție: hormonii tiroidieni, vitamina A, retinoizii.

4.2. Melanogeneza

Este procesul fiziologic de producere a pigmentului melanic (melanină).

♦ **Celulele implicate – melanocitele**

Celulele implicate în această sinteză sunt **melanocitele**, celule dendritice situate între keratinocitele bazale, în matricea foliculului pilos şi rezidente în derm. Fiecare melanocit cedează pigmentul melanic în medie la 36 keratinocite din jur, aceasta constituind unitatea epidermică de melanină. Transferul pigmentului are loc în principal prin fagocitarea capătului prelungirilor dendritice de către keratinocite (apocopație). Acest proces a fost

observat în coculturi de keratinocite epidermice şi melanocite. Transferul melaninei este important deoarece pigmentarea pielii este determinată primar de nivelul pigmentului transferat keratinocitelor.

- **Melanosomii**

Melanocitele prezintă organite specializate în sinteza melaninei, **melanosomii**, care progresează din zona perinucleară spre dendrite trecând prin 4 stadii succesive. În stadiul I melanosomii sunt sferici (0,3 μm diametru) şi conțin lamele concentrice orientate longitudinal, cu o periodicitate distinctă. În stadiul II sunt ovali (elipsoidali), cu numeroase filamente longitudinale paralele, fără depunere de melanină. În stadiul III, parțial melanizați, au un nivel crescut de activitate a tirozinazei şi structura lamelară este parțial mascată de depunerea de melanină, iar în stadiul IV melanosomii, cu nivele foarte joase ale activității tirozinazei, sunt electronoopaci, melanina fiind depusă pe întreaga structură.

Melanosomii conțin proteine ale matricei structurale, tirozinază (o enzimă care catalizează biosinteza melaninei) şi alte proteine de structură şi funcție nedeterminate.

Diferențele de culoare între pielea albă şi cea neagră se datoresc melanocitelor şi melanosomilor. Deşi nu există diferențe de densitate a melanocitelor între cele două tipuri de piele, pe o anumită zonă topografică, melanocitele din pielea neagră sunt mai mari, mai dendritice, conținând o cantitate mai mare de melanină. Melanosomii din pielea neagră sunt mai numeroşi, mai mari, cu un conținut mai mare de melanină, odată transferați keratinocitelor fiind dispersați individual şi degradați mai lent prin enzimele lizozomale. Melanosomii din pielea albă sunt mai mici, agregați în grupuri de 2-3, aceste agregate fiind legate de membrana unui fagolizozom, degradarea fiind mai rapidă.

- **Sinteza melaninei (calea clasică Mason-Raper)** include următoarele etape**:**
  - tirozinaza, o enzimă ce conține cupru, converteşte tirozina la 3,4dihidroxifenilalanină (dopa) şi oxidează dopa la dopachinonă;
  - reacțiile ulterioare: dopachinonă – leucodopacrom – dopacrom – 5,6dihidroxiindol – indol5,6chinonă – melanocrom – melanină, s-a crezut că se produc spontan pe calea autooxidării, fără control regulator. Mai recent s-a evidențiat că tirozinaza este direct implicată în conversia 5,6-dihidroxiindolului în melanină. De asemenea s-a identificat factorul de conversie a dopacromului, care converteşte dopacromul în 5,6-dihidroxiindol – 2-carboxilic acid. Un alt factor regulator este dopacrom oxidoreductaza (dopacrom tautomeraza).

- **Forme de melanină**

Melanina este un polimer compus din indoli şi chinone.

Eumelaninele sunt compuşi de culoare brună sau neagră, insolubile în toți solvenții, fiind sintetizate pe calea clasică Mason-Raper.

Phaeomelaninele sunt compuşi de culoare galben-roşie, solubile în alcali diluați, cu altă cale de sinteză. Dopachinona reacționează cu grupul thiol al cisteinei pentru a forma 5-S cisteinil-dopa şi acest compus se oxidează formând phaeomelanina.

Neuromelaninele sunt derivate din tirozină sub acțiunea tirozin hidroxilazei.

Tricromii sunt phaeomelanine de greutate moleculară joasă, solubili în acizi şi conținuți de către părul roşu şi pene.

Factorii care stimulează melanogeneza

- **hormonii stimulanți ai melanocitelor (melanotropine, MSH)** α, β şi γ sunt peptide mici, cu 12-18 aminoacizi, care la vertebrate sunt produse de lobul intermediar al hipofizei. Ei sunt produşi de clivaj a unui precursor comun, proopiomelanocortina.

  Mecanismul de acțiune al MSH:
  - MSH-ul se leagă de receptori specifici, de mare afinitate, de pe suprafața celulelor, predominent în faza G2 a ciclului celular;
  - formarea complexului hormon-receptor este urmată de stimularea sistemului adenilatciclazei şi o creştere netă a nivelului intracelular a adenosinmonofosfatului ciclic (AMPc);
  - nivelele crescute ale AMPc duc la o activitate crescută a tirozinazei şi depunerea de melanină.
- **radiațiile ultraviolete** sunt un alt factor de stimulare a melanogenezei.

  Spectrul radiațiilor ultraviolete are 3 diviziuni majore:
  - ultravioletele C (UVC): 200-290 nm;
  - ultravioletele B (UVB): 290-320 nm;
  - ultravioletele A (UVA): 320-400 nm.

  După expunere la soare, sistemul pigmentar uman răspunde prin două modalități de pigmentare:
  - pigmentarea imediată, care apare la minute de la expunerea la soare şi se şterge în 6-8 ore. Este produsă de UVA şi lumina vizibilă, ca rezultat al oxidării melaninei preexistente sau precursorilor;
  - pigmentarea întârziată este aparentă la 48-72 ore şi este produsă de UVB şi UVA, ca un rezultat al unei producții de melanină.

  După expunerea la ultraviolete mărimea melanocitelor şi nivelul activității tirozinazei cresc. După expuneri repetate creşte numărul melanocitelor care sintetizează activ melanina şi numărul de melanosomi în stadiul IV, transferați keratinocitelor.
- **alți factori care stimulează melanogeneza**: estrogenii, estrogenii şi progesteronul, ACTH-ul, prostaglandinele E2 şi D2, Cu, As, azotiperita, PUVA (psoraleni plus UVA).

Factori care inhibă melanogeneza: tiamina, acidul ascorbic, hidrochinona, Hg, Ag ş.a.

4.3. Fiziologia anexelor pielii

- **Producerea fanerelor (părul şi unghia)**

Este o funcție specifică a pielii.

Părul

Părul nu are funcții vitale la om, fiind doar un ornament al corpului, cu un rol psihologic important.

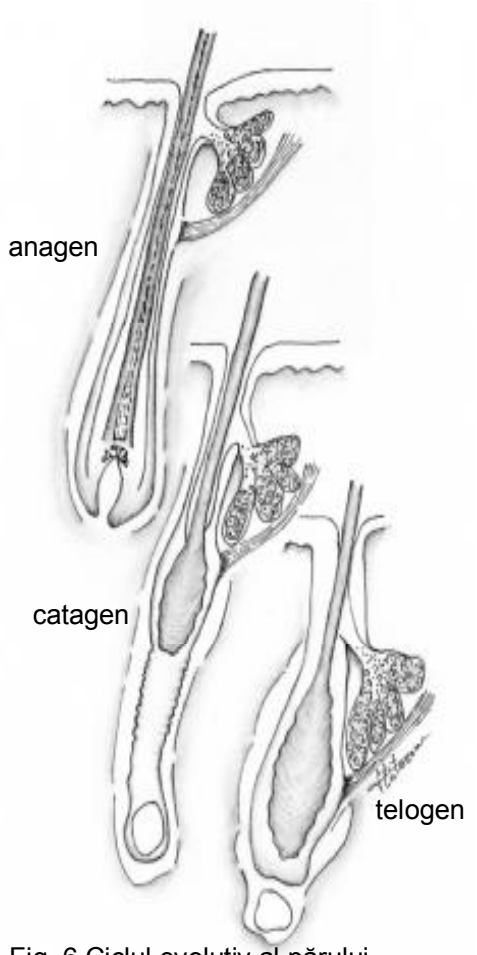


Fig. 6 Ciclul evolutiv al părului

Rata de creştere a părului variază cu specia şi la o specie dată cu regiunea corpului. Măsurătorile cele mai sigure, prin marcarea cisteinei şi autoradiografie, au evidențiat o rată zilnică medie de 0,37 mm pentru părul scalpului uman. Raderea la intervale regulate selecționate sau fixarea de tuburi capilare gradate în jurul unor peri în creştere au dus la estimări asemănătoare.

La femeie părul scalpului creşte mai repede şi părul de pe corp mai încet decât la bărbat. Rata de creştere a părului de pe corp la om este crescută de hormonii androgeni şi probabil este diminuată de hormonii estrogeni. Variați alți factori endocrini influențează rata creşterii părului la animale.

Ciclul evolutiv al părului cuprinde 3 faze: de creştere (anagen), de involuție (catagen) şi de moarte (telogen).

Părul de pe diferite regiuni ale corpului rămâne un timp diferit în cele trei faze evolutive. Pentru părul scalpului anagenul durează 3-5 ani, catagenul 2-3 săptămâni şi telogenul 3-4 luni, 85% din foliculii piloşi fiind în anagen în orice moment. 70-100 peri în telogen cad zilnic. Pentru perii din sprâncene, de pe trunchi şi membre, faza de creştere este de 6 luni şi faza de moarte de o durată asemănătoare.

Reglarea creşterii părului

Mecanismele care controlează activitatea intermitentă a foliculilor piloşi nu sunt bine cunoscute.

Factorii care influenţează pilogeneza sunt: influenţele genetice, sănătatea generală, nutriţia, climatul, hormonii, sistemul nervos, unele medicamente ş.a.

- influenţele genetice determină creşterea normală a părului pe diferite zone anatomice;
- influenţele hormonale:
  - androgenii favorizează creşterea părului pubian, axilar, din barbă şi inhibă foliculii piloşi genetic predispuşi de la nivelul scalpului determinând alopecia andro-genetică;
  - corticosteroizii, ACTH-ul, hormonii tiroidieni, somatotropul stimulează creşterea părului;
- alţi factori: UV şi radiaţia infraroşie stimulează creşterea părului;
- acetatul de taliu, bismutul, citostaticele inhibă creşterea părului.

Unghia

Unghia are următoarele funcţii:

- rol de protecţie a extremităţii degetelor de la mâini şi de la picioare, datorită durităţii şi flexibilităţii sale;
- reprezintă un element anatomic indispensabil pentru fineţea sensibilităţii tactile pulpare, din cauza planului fix de contrapresiune pe care îl realizează;
- rol de prehensiune prin marginea liberă;
- rol de unealtă personală, folosită pentru a scărpina, a curăţa o suprafaţă, a cânta la un instrument şi într-o oarecare măsură de armă, care serveşte la zgâriat, la strangulare;
- rol estetic, important în special pentru persoanele de sex feminin.

Rata de creştere a unghiei este în medie de 0,5-1,2 mm/săptămână pentru unghiile de la mâini. Unghiile de la picioare cresc de 2 ori mai încet.

Rata de creştere este mai mare vara, în climat cald, în a doua decadă a vieţii, în timpul sarcinii, după traumatisme, după avulsie. Înfometarea, unele boli infecţioase virale duc la reducerea creşterii unghiei sau la subţierea şi canelarea lamei.

Keratina dură a lamei este formată de către matrice. Disfuncţia temporară a matricei determină şanţuri orizontale (liniile Beau).

Lama unghială poate deveni distrofică ca rezultat al unei inflamaţii repetate sau cronice a tegumentului care acoperă matricea sau prin invazia directă a dermatofiţilor.

Fiziologia glandelor sudoripare ecrine

Tipul secreţiei este merocrin, cu păstrarea integrităţii celulei secretoare.

Glanda sudoripară ecrină răspunde la stimuli colinergici, α şi β adrenergici şi alți neurotransmițători (peptidul vasoactiv intestinal, adenozintrifosfat - ATP).

Acetilcolina periglandulară este stimulantul major al secreției sudorale ecrine.

În formarea sudorii ecrine sunt în mare două etape:

- secreția sudorii primare de către glomerulul secretor, izotonică cu plasma;

  Sub acțiunea unor mediatori chimici variați ca acetilcolina, calciul, prostaglandina E1, epinefrina, are loc creşterea transportului transmembranar de Na, Cl, K şi alți electroliți, care difuzează în citoplasma celulei palide. O pompă de sodiu localizată pe membrana plasmatică canaliculară a aceleiaşi celule intervine apoi în transportul activ al Na în canaliculi, urmând transportul Cl şi apei.
- reabsorbția ClNa din fluidul primar, la nivelul epiteliului ductului sudoripar, sub acțiunea aldosteronului şi hormonului antidiuretic. Datorită relativei impermeabilități pentru apă, care este astfel mai puțin reabsorbită, se formează o soluție hipotonă, care este sudoarea finală.

Celulele întunecate ale glomerulului secretor ecrin secretă mucină. Contracția glomerulului prin celulele mioepiteliale joacă un rol redus în eliminarea secreției sudorale la suprafața pielii. Creşterea sudorației este datorată în special măririi ratei şi nivelului sudorii secretate de celulele palide, ca răspuns la stimuli sudoriferi.

Caracterele şi compoziția sudorii ecrine

Sudoarea ecrină este o soluție incoloră, hipotonă, mirositoare, cu densitate specifică între 1001 şi 1015 şi pH-ul între 4,0 şi 6,8. Ea conține 99% apă şi 1% substanțe dizolvate.

Din compuşii anorganici sunt reprezentați: Na, Cl, K, Ca, P, Mg, I, HCO_3, Fe, Zn etc.

Din compuşii organici conținuți de către sudoarea ecrină sunt: ureea, acidul uric, creatinina, amoniacul, aminoacizi, proteine, lactat, glucoză, piruvat, histamină, bradikinină, imunoglobuline, prostaglandine, vitamina C, B2, B6, K, substanțe anfetamină-like, enzime proteolitice ş.a.

Concentrația diferitelor substanțe din sudoarea ecrină variază în funcție de rata sudorației. O rată crescută determină o eliminare mai mare de Na şi Cl şi mai mică de K, lactat şi uree.

Controlul secreției sudorale ecrine

În controlul secreției sudorale ecrine sunt implicați:

- factori termici: determină sudorația pe întreaga suprafață a corpului, în special pe piept, spate, frunte, scalp şi în axile;
- exercițiul fizic: determină sudorația pe întreaga suprafață a corpului;
- factorii emoționali: determină sudorația în special pe palme, tălpi şi în axile.

Fiziologia glandelor sudoripare apocrine

Tipul secreției este holomerocrin sau „decapitare-secreție” (partea luminală a celulei este distrusă).

Caracterele şi compoziția sudorii apocrine

Secreția sudorală apocrină este redusă cantitativ, mai vâscoasă, lăptoasă, mirositoare, fluorescentă, cu un pH alcalin.

Compoziția chimică nu poate fi bine precizată din cauza dificultăților de colectare a unei secreții pure, sudoarea apocrină fiind amestecată cu sebum şi secreție sudorală ecrină.

Mirosul particular este datorit acțiunii florei bacteriene din ductul folicular şi de la suprafața pielii, cu producerea de acizi graşi, amoniac şi alte substanțe odorifere.

În controlul secreției sudorale apocrine sunt implicați:

- factorii emoționali (numai după pubertate): secreția poate fi stimulată de epinefrină sau norepinefrină; agenții inhibitori ai neuronilor adrenergici şi medicamentele blocante ale receptorilor adrenergici inhibă secreția sudorală apocrină;
- factorii hormonali: dezvoltarea glandelor sudoripare apocrine este dependentă de hormonii sexuali şi nu menținerea activității lor funcționale.

Fiziologia glandelor sebacee

Tipul secreției este holocrin, întreaga celulă sebacee fiind distrusă şi conținutul ei fiind eliminat în ductul sebaceu.

Compoziția chimică a sebumului

Sebumul conține un amestec complex de lipide, componentele majore fiind reprezentate de trigliceride, fosfolipide, esteri de colesterol, esteri de ceruri, squalen, acizi graşi.

Controlul secreției de sebum

- hormonii androgeni stimulează glanda sebacee, în special dihidrotestosteronul;
- estrogenii exogeni scad secreția de sebum când sunt administrați în cantitate mare;
- postul diminuă secreția sebacee;
- retinoizii exogeni suprimă secreția de sebum prin inhibarea celulelor sebacee;
- injuriile externe asupra epidermului inhibă glandele sebacee de sub zona lezată;
- factorii locali care influențează secreția se sebum sunt lipoliza microbiană şi tensiunea intrafoliculară:

  Secreția sebacee, bogată în trigliceride şi acizi graşi nesaturați, determină dezvoltarea florei microbiene saprofite, care produce prin scindarea lipidelor, acizi graşi nesaturați, cu acțiune antimicrobiană şi

de stimulare a secreției sebacee prin reducerea vâscozității de suprafață. Acizii graşi nesaturați inhibă atât flora microbiană patogenă, cât şi pe aceea lipolitică, realizându-se astfel un dublu mecanism feed-back.

Tensiunea intrafoliculară, determinată de cantitatea şi calitatea secreției sebacee, este un alt factor de control al acesteia. Când stratul de sebum de la suprafața pielii depăşeşte grosimea necesară se produce o îngreunare a eliminării secreției, presiunea intrafoliculară creşte şi secreția scade. Când stratul de sebum de la suprafață s-a subțiat, presiunea intrafoliculară scade şi secreția creşte.

4.4. Funcția de apărare a pielii

Pielea îndeplineşte un rol important în protecția organismului față de diverşi factori din mediul extern: mecanici, fizici, chimici, biotici.

Sunt incluse printre mecanismele de protecție realizate la nivelul tegumentului:

- protecția față de pierderea fluidelor esențiale: rolul epidermului şi stratului cornos;
- protecția față de pătrunderea agenților toxici: stratul cornos restricționează absorbția unor clase selectate de molecule şi serveşte de rezervor pentru agenți exogeni toxici şi netoxici;
- protecția față de acțiunea agenților mecanici: rolul stratului cornos, dermului şi hipodermului;
- apărarea față de intrarea microorganismelor prin:
  - integritatea structurală a stratului cornos;
  - descuamarea continuă, care înlătură microorganismele aderente;
  - lipidele din sebum, cu efecte antibacteriene;
  - apărarea biochimică: mediul acid (pH-ul între 5 şi 6,5), antioxidanții, sistemele enzimatice, prostaglandinele, citokinele etc.;
  - celulele Langerhans şi limfocitele T;
- protecția față de acțiunea radiației ultraviolete prin:
  - stratul cornos;
  - bariera de melanină.
- protecția față de temperatura ambiantă: rolul pielii în menținerea constantă a temperaturii corpului prin termoreceptorii cutanați, vascularizația cutanată, răspunsul glandelor sudoripare, cu transferul căldurii prin evaporarea sudorii;
- protecția față de acțiunea curentului electric de voltaj scăzut, prin stratul cornos.

4.5. Sistemul imun cutanat

Pielea este mai mult decât o barieră fizică pasivă între mediul extern şi restul organismului, fiind demonstrat rolul dinamic în apărare prin punerea în joc a sistemului său imunitar.

Componenţii celulari ai sistemului imun cutanat

- **Limfocitele**
  - **Limfocitele T** se dezvoltă şi capătă receptorii lor antigenici în timus. Ele se diferenţiază în subpopulaţii distincte funcţional: celule T helper (T_H)/inductor (T_{H1} şi T_{H2}), celule T citotoxice (Tc), celule T supresor (Ts).

    Celulele T_H (celule CD4+) asistă limfocitele B în producerea anticorpilor şi de asemenea induc celulele Tc să recunoască şi să omoare celulele infectate viral şi grefele alogenice. Celulele T_H recunosc antigenul în asociere cu moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC) de clasă II şi eliberează citokine.

    Celulele Tc (celule CD8+), în asociere cu moleculele MHC clasă I, distrug celulele infectate viral şi celulele alogenice.

    Celulele Ts (celule CD8+) funcţionează ca celule regulatoare capabile să suprime răspunsul imun.
  - **Limfocitele B** se dezvoltă iniţial în ficatul fetal şi apoi în măduva osoasă. Ele sunt rezidente în ţesuturile limfoide secundare şi răspund la stimuli antigenici.
  - **Celulele natural ucigaşe (NK)** sunt limfocite mari capabile să ucidă celule infectate viral sau celule tumorale care nu au fost sensibilizate în prealabil cu autoanticorpi.
  - **Celulele ucigaşe (K)** sunt celule Tc sau NK sau monocite care pot omorî celule ţintă sensibilizate cu anticorpi.

- **Celulele Langerhans**

Celulele Langerhans sunt celule prezentatoare de antigen din epiderm. Ele posedă mecanisme specializate pentru capturarea antigenelor exogene, prelucrarea acestora la peptide imunogenice şi prezentarea limfocitelor T în asociere cu moleculele MHC de clasă II. Ele au în mod normal sediul în epiderm, dar pot fi mobilizate de către un stimul inflamator să părăsească epidermul, să intre în limfaticele dermice şi să meargă către zona paracorticală T a ganglionilor limfatici regionali. De aceea celulele Langerhans exprimă la nivele înalte molecule MHC de clasă II şi molecule costimulatorii ca B7-1 (CD80) şi B7-2 (CD86), făcându-le chiar mai efective la stimularea proliferării limfocitelor T native, antigen-reactive din ganglionii limfatici.

- **Celulele T dendritice epidermice**

Celulele T dendritice epidermice sunt o populaţie de celule Tγδ prezente numai în epidermul şoarecelui adult care sunt omogene privind

expresia unui receptor al celulelor T. O populație de celule omogenă de acest tip nu există la om.

Studiul biologiei celulelor T dendritice epidermice murine a identificat mecanismele interacțiunii dintre celulele T şi keratinocite.

- **Celulele dendritice dermice**

Celule aparținând liniei celulelor dendritice sunt prezente în aproape toate țesuturile parenchimatoase, de asemenea în derm. Celulele dendritice dermice sunt comparabile cu celulele Langerhans de cultură sau celulele dendritice izolate din țesuturile limfoide ca răspuns la stimularea cu mitogeni a limfocitelor T primare.

- **Celulele endoteliale microvasculare**

În piele ca şi în alte țesuturi, celulele endoteliale joacă un rol critic în controlul extravazării leucocitelor. Venulele postcapilare sunt locuri specializate pe unde multe leucocite ies. Un determinant major al comportamentului leucocitelor la nivelul patului vascular este componentul moleculelor de adeziune din trei familii majore: superfamilia imunoglobulinelor, integrinele şi selectinele.

Celulele endoteliale au de asemenea potențialul de a interveni în prezentarea antigenelor. Ele exprimă molecule MHC de clasă II după stimularea cu interferon γ.

- **Fibroblastele dermice**

Ca şi keratinocitele, fibroblastele pot produce citokine secundare, ca IL-6, ca răspuns la eliberarea unei citokine primare ca IL-1α keratinocitară.

Fibroblastele dermice sunt de asemenea sursa majoră a factorului de creştere a keratinocitelor.

Cea mai mare parte din factorul de necroză tumorală α (TNF-α) produs în piele după iradierea cu UVB este sintetizat de către fibroblastele dermice.

- **Mastocitele**

Un număr mare de mastocite de tip conjunctiv sunt prezente în derm. Acestea exprimă receptori de înaltă afinitate pentru IgE şi participă la reacțiile alergice mediate de IgE, inițiate de expunerea la alergen. Multipli alți stimuli, incluzând neuropeptidele şi componentele complementului pot de asemenea să provoace eliberarea mediatorilor mastocitelor.

Mastocitele activate eliberează o varietate de mediatori preformați prin degranulare şi de asemenea inițiază sinteza **de novo** a mediatorilor secundari.

Mediatorii preformați prezenți în granulele mastocitului sunt amine vasoactive, factori chemotactici pentru neutrofile şi eosinofile şi proteaze multiple. TNF-α este de asemenea preformat în granulele mastocitelor.

Mediatorii nou sintetizați sunt citokine (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF, IFN-γ şi altele) şi mediatori lipidici (prostaglandină D2, leukotriene, factor de

activare a plachetelor). IL-4 poate fi un factor semnificativ direcționând orientarea răspunsurilor celulelor T față de anumite tipuri de antigene.

Componenții moleculari ai sistemului imun cutanat

Sunt reprezentați în principal de:

- componentele sistemului complement;
- metaboliții acizilor graşi polinesaturați;
- prostaglandine şi leukotriene;
- imunoglobuline secretorii;
- citokine şi chemokine;
- neuropeptide.

♦ Componentele sistemului complement

Sistemul complement este reprezentat de proteine solubile şi membranare care participă la reactivitatea imună ereditară şi dobândită față de diferite tipuri de antigene. Unul din primele mecanisme înnăscute de apărare față de agenții patogeni ce vin în contact cu bariera epitelială este calea alternativă a complementului ce poate fi activată în absența anticorpilor specifici.

Keratinocitele produc două componente ale căii alternative de activare a complementului (C'): C3 şi B.

Factorul C3 este un component central al căii clasice şi alternative de activare a C', format din două polipeptide legate prin legături disulfidice. Sub acțiunea unei C3-convertaze este clivat în fragmentele C3b şi C3a.

Factorul B este constituit dintr-un lanț unic polipeptidic ce se leagă la fragmentul C3b şi este clivat de factorul D. Legarea factorului B, a factorului D şi a factorului P (properdina) la fragmentul C3b ataşat de membrana celulară induce formarea de convertaze C3 stabile care clivează factorul C3 determinând generarea de numeroase fragmente C3b. Acestea îmbracă suprafața antigenelor şi acționează ca opsonine, inducând înglobarea antigenelor de către fagocitele ce exprimă receptori specifici pentru C' (CR1, CR2, CR3 şi CR4) sau declanşând activarea căii terminale a C' şi conducând, în final, la complexul de atac membranar şi la liza celulară.

Sinteza constituțională de factori C3 şi B la nivelul keratinocitelor poate fi stimulată de diverse citokine proinflamatorii precum factorul necrozei tumorale α (TNF-α) şi interferonul γ (IFN-γ).

În pielea normală sunt prezente, de asemenea, proteine reglatoare ale sistemului complement, cu rol în protecția keratinocitelor față de injuria potențială indusă de activarea C'. Acestea sunt reprezentate de:

- Receptorul 1 pentru C' – CR1 (CD35) – proteină membranară cofactor exprimată de keratinocite şi de majoritatea celulelor sanguine periferice, care leagă fragmentul C3b.
- Cofactorul membranar al proteolizei – MCP (CD46) – proteină cofactor 1 membranară care se găseşte în spațiile intercelulare ale epidermului

(mai ales în porțiunea sa bazală) şi pe celulele endoteliale dermice şi care degradează fragmentul C3b.

- DAF (CD55, factor accelerator al dezintegrării) – proteină membranară similară ca structură MPC ancorată la membrana bazală şi prezentă şi pe fibrele elastice dermice şi care intervine în reglarea generării convertazelor şi în diminuarea stabilității acestora.
- CD59 – proteină membranară inhibitoare a sistemului C' produsă constituțional de keratinocite şi a cărei activare induce producerea citokinelor – interleukinele IL1α, IL6 şi GM-CSF (factorul stimulator al coloniilor granulocite/macrofage).

Unele proteine membranare sunt utilizate de către microorganisme pentru a-şi crea căi de acces în celulele gazdă. Astfel, CR2 (receptorul 2 pentru C') de pe limfocitele T şi B acționează ca receptori pentru virusul Epstein-Barr, iar MPC şi DAF acționează ca receptori pentru virusul rujeolic şi echovirusuri. Proteina MPC exprimată de keratinocite poate constitui, de asemenea, receptor pentru proteina M a streptococului grup A.

Radiațiile UV stimulează nivelul MPC, DAF şi CD59.

♦ **Metaboliții acizilor graşi polinesaturați**

- Acidul linoleic este cel mai bine reprezentat acid gras polinesaturat în pielea normală. Deficitul său determină o pierdere excesivă de apă dar şi o dezordine cutanată scuamoasă caracteristică, ceea ce denotă o implicare a sa în reglarea proliferării epidermice. 15 lipoxigenaza epidermică metabolizează acidul linoleic în acid 13-hidroxi-octadecadienoic (13-HODE), metabolit major şi mici nivele de 9-HODE. Acidul 13-HODE este apoi metabolizat în 1-acil-2-glicerol-HODE care inhibă selectiv izoforma β a proteinkinazei C asociată membranelor epidermice, ducând la inhibarea hiperproliferării epidermice.
- Acidul arahidonic ocupă locul al doilea ca importanță, constituind 9% din totalul acizilor graşi ai fosfolipidelor epidermului. El este eliberat din fosfolipidele membranare prin acțiunea fosfolipazei A2 citozolice prezentă în straturile superioare ale epidermului şi indusă sub acțiunea radiațiilor UV sau de substanțe chimice sau alți factori ce lezează pielea. Prezența acestei enzime se corelează cu funcții cutanate normale precum proliferarea şi diferențierea celulară, vindecarea plăgilor şi apărarea antibacteriană.

  Acidul arahidonic eliberat poate fi convertit prin peroxidare enzimatică şi ciclooxigenare fie în prostaglandine (PG E2, PG F2α, PG D2), fie în acid 15-hidroxi-eicosatetraenoic (15-HETE).

♦ **Prostaglandinele şi leucotrienele**

Două tipuri de enzime (sintetaze), cunoscute şi ca ciclooxigenaze (COX) sunt implicate în conversia acidului arahidonic în prostaglandine: COX-1 (constituțională), care menține nivelul bazal al prostaglandinelor necesar

funcţiei epiteliale fiziologice şi COX-2 (indusă) care survine sub acţiunea unor stimuli proinflamatori şi a radiaţiilor UV. COX-1 este exprimată în mod fiziologic de keratinocitele epidermului, de celulele endoteliale ale vaselor mici sanguine şi de epiteliul glandelor sudoripare. Expresia COX-2 este scăzută în condiţii fiziologice şi este limitată la câteva keratinocite bazale epidermice. Nivelul COX-2 creşte mult în tumorile epiteliale precum carcinomul spinocelular.

- PG E2 joacă un rol important în piele în menţinerea homeostaziei şi în procesele reparatorii epidermice când nivelul lor creşte semnificativ. Keratinocitele şi celulele Langerhans exprimă câte două tipuri de receptori specifici pentru PG E2.
- 15-HETE şi leukotrienele

Cea de-a doua cale de conversie a acidului arahidonic utilizează 15-lipooxigenaza epidermică şi generează 15-HETE – mediator al funcţiilor epiteliale bazale.

Leucotriena LT B4 este prezentă în keratinocite în condiţii normale la nivele mici şi este proinflamatoare. Nivelul ei poate creşte printr-un proces de sinteză transcelulară sub acţiunea unei hidrolaze LT A4 din keratinocitele bazale şi suprabazale asupra derivatului LT A4 din PMN activate. LT B4 este un chemoatractant puternic pentru leucotriene şi PMN, afectează permeabilitatea vasculară şi fluxul sanguin şi stimulează sinteza de ADN în keratinocitele cultivate. Ea se găseşte la nivel crescut în leziunile de psoriazis.

♦ **Imunoglobulinele secretorii**

Receptorii pentru imunoglobulinele secretorii sunt localizaţi în pielea normală de-a lungul membranei bazale epidermice sau focal pe suprafaţa keratinocitelor, în glandele sebacee şi unele porţiuni ale glandelor sudoripare ecrine. Keratinocitele pot interacţiona cu Ig A, fapt relevant pentru dermatita herpetiformă, de exemplu, în care sunt prezente depozite de Ig A sub membrana bazală epidermică. Prezenţa Ig A în sebum şi secreţia sudorală ar putea juca un rol în inactivarea microorganismelor invadante ale pielii.

♦ **Citokinele şi chemokinele**

Keratinocitele sunt o sursă importantă de citokine şi chemokine.

- Citokinele sunt mediatori polipeptidici solubili cu rol de pivot în comunicarea dintre celulele sistemului hematopoietic şi alte celule ale organismului şi sunt parte integrantă a reactivităţii imune înnăscute. Ele posedă două trăsături esenţiale: pleiotropismul (capacitatea de a exercita activităţi biologice diverse cu efecte multiple în diferite tipuri celulare responsive) şi redundanţa (abilitatea mai multor citokine de a induce acelaşi răspuns tisular, astfel încât absenţa uneia este compensată de prezenţa altor citokine cu bioactivitate similară).

Din punct de vedere funcţional există două categorii de citokine: citokine primare, care prin ele însele induc expresia moleculelor de adeziune celulară pe celulele endoteliale (ICAM-1 (molecula 1 de

adeziune intercelulară), VCAM-1 (molecaula 1 de adeziune a celulelor vasculare), selectine şi alți membri ai superfamiliei imunoglobulinelor), induc producția altor citokine de către o varietate de celule şi induc expresia chemokinelor ce asigură migrarea direcționată a leucocitelor spre aria cutanată inflamată (de exemplu familia IL1, TNF) şi citokine secundare care apar ca rezultat al stimulării celulare de către citokinele primare.

Keratinocitele sunt sursa majoră de citokine în piele, factorii stimulanți ai expresiei lor fiind traumatismele, infecțiile bacteriene, radiațiile UV, iritanții chimici.

Citokinele produse de keratinocite formează câteva subclase: proinflamatorii, imunomodulatoare, factori de creştere, factori stimulatori ai coloniilor celulare şi interferoni.

- Chemokinele constituie o superfamilie de citokine secundare, formate din proteine mici, cu greutate moleculară 8-10 kDa care, din punct de vedere funcțional, se grupează în două categorii: chemokine ce mediază atracția şi recrutarea celulelor imune în ariile inflamate (RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), MIP-1α/β (macrophage inflammatory protein) şi LARC (liver and activation-regulated chemokine)) şi chemokine cu rol în căile de migrare constituționale sau homeostazice (SLC (secondary lymphoid-tissue chemokine)şi SDF1 (stromal derived factor 1)). Deci cele două funcții majore ale chemokinelor sunt dirijarea leucocitelor conform gradientului chemotactic tisular şi stimularea legării leucocitelor la liganzii de pe suprafața celulelor endoteliale prin intermediul integrinelor, facilitând astfel adeziunea leucocitelor la endoteliu şi extravazarea lor în țesuturi.

  De asemenea, chemokinele şi receptorii lor sunt implicate în migrarea celulelor dendritice rezidente cutanate (celulele Langerhans şi celulele dendritice dermice) spre ganglionii limfatici de drenaj prin vasele limfatice aferente, în vederea inițierii răspunsurilor imune dobândite. Alte funcții importante sunt: controlul angiogenezei tumorale, dezvoltarea neurală, metastazarea cancerelor, în hematopoeză şi bolile infecțioase. Ele intervin în dermatita atopică, psoriazis, infecții cu HIV, CMV, HVH8 (herpes virus hominis 8).
- Interacțiunea keratinocite-celule Langerhans

  Funcția celulelor Langerhans este reglată prin variate citokine produse de keratinocite:
  - GM-CSF – esențial pentru viabilitatea celulelor Langerhans;
  - IL1 – potențează funcția celulelor Langerhans de prezentare a antigenelor;
  - IL12 – stimulează producerea IFN-γ în celulele T responsive;
  - IL10 – inhibă expresia ICAM-1 pe celulele Langerhans, diminuând astfel interacțiunea lor cu celulele T pozitive pentru LFA (antigenul

funcţiei leucocitare) şi previne stimularea CD80 pe celulele Langerhans, ducând la inhibarea răspunsului celulelor Th1;
- TGF β1 (transforming growth factor) – intervine în sinteza granulelor Birbeck din celulele dendritice indusă în culturi de GM-CSF şi IL4;
- IL1 şi TNFα – rol cheie în migrarea celulelor Langerhans din epiderm spre ganglionii limfatici.

- Interacţiunea keratinocie-celule T

Keratinocitele produc două citokine ce promovează creşterea şi activarea limfocitelor T: IL7 care este implicată în traficul limfocitelor T în epiderm prin intermediul efectelor sale asupra aderării celulelor T la laminina 5 şi IL15 care stimulează (ca şi IL2) proliferarea celulelor T şi activarea celulelor NK.

IFNγ produs de celulele T activate din pielea inflamată stimulează keratinocitele prin intermediul receptorilor specifici de pe suprafaţa lor, inducând expresia HLA-DR şi ICAM-1. (Expresia ICAM-1 pe keratinocite poate fi indusă de TNFα). Aceasta permite interacţiunea dintre celulele T şi keratinocite via LFA1 şi respectiv ICAM-1, mediind infiltrarea cu celule T a epidermului.

- Interacţiunea keratinocite-celule endoteliale

Celulele endoteliale dermice produc, sub influenţa IL1 şi TNFα keratinocitar, o varietate de citokine (IL1, IL6, PG I2, NO (oxid nitric), PAF (factorul activator al plachetelor)) şi exprimă ICAM-1 şi VCAM-1. Expresia crescută a moleculelor de adeziune şi efectul vasodilatator al PG I2 şi NO facilitează migrarea limfocitelor T din circulaţie în piele în cursul procesului inflamator.

Keratinocitele sintetizează, de asemenea, VEGF (factorul de creştere a endoteliului vascular) care determină proliferarea celulelor endoteliale dermice prin intermediul a doi receptori pentru VEGF: kdr şi flt-1.

- Interacţiunea keratinocite-fibroblaşti

PDGF (factorul de creştere derivat din plachete) derivat din keratinocite stimulează proliferarea fibroblastelor, celulelor musculare netede, celulelor endoteliului microvascular şi acţionează ca un chemoatractant pentru fibroblaste, PMN, monocite şi celule musculare netede în timpul vindecării plăgilor.

Fibroblastele sintetizează, la rândul lor, un factor de creştere hepatocitar (HGF) care induce producerea de VEGF de către keratinocite.

- Interacţiunea keratinocite-leucocite

Keratinocitele bazale sunt capabile să producă constituţional chemokine responsabile de traficul celulelor T (chemokina CCL27) şi al celulelor Langerhans (chemokina MIP 3α-CCL20) în epidermul pielii inflamate şi normale. În boli inflamatorii precum psoriazisul, IFNγ produs de limfocitele Th1 induce sinteza de către keratinocite a

chemokinelor CXCL9 (Mig) şi CXCL10 (IP-10 – proteina 10 interferon-inductibilă) care sunt chemoatractanți pentru celulele Th1 acivate (pozitive pentru CXCR3 – receptorul 3 al chemokinei CXC). IFNγ şi TNFα induc, de asemenea, producerea de CCL5 (RANTES) şi a chemokinei CCL2 (MCP-1) de către keratinocite care pot atrage nu numai limfocite T activate, dar şi monocite, celule dendritice, celule NK şi, în cazul CCL5 – eozinofile, asigurând totodată expresia receptorilor corespunzători pe aceste tipuri celulare.

- Inhibitorii de citokine

  Citokinele sunt modificatori potenți ai răspunsurilor biologice. Ele sunt eliberate local şi tranzitoriu, producerea şi funcțiile lor fiind reglate prin mecanisme variate. Eliberarea lor permanentă se corelează cu cronicitatea bolilor.

  Administrarea locală în scop terapeutic (în tratamentul melanomului malign, de exemplu), spre deosebire de cea sistemică, de citokine precum GM-CSF sau IL12 s-a soldat cu rezultate promițătoare.

  Inhibitorii activității citokinelor precum antagoniştii naturali ai IL1 – IL1ra, anticorpii antiTNFα şi receptorul 1 recombinat solubil pentru TNF (TNFR1) sunt aprobați pentru utilizare clinică. Antagoniştii de TNFα şi-au dovedit eficiența în tratamentul psoriazisului.

♦ **Neuropeptidele**

Sunt substanțe eliberate de fibrele nervoase senzoriale sau autonome din piele ca răspuns la stimuli fizici, chimici, injurii termice sau iradiere UV. Celulele imunocompetente şi unele celule epidermice sunt capabile să sintetizeze ele însele o varietate de neuropeptide: substanța P, peptidul legat de gena calcitoninei (CGRP), somatostatina, peptidul vasoactiv intestinal (VIP), polipeptidul pituitar activator al adenilatciclazei (PACAP) şi peptidele derivate din proopiomelanocortină (POMC).

- Substanța P, alături de alte neuropeptide, modulează producerea citokinelor proinflamatorii şi imunomodulatoare de către variate tipuri celulare inclusiv keratinocite, proliferarea celulelor T şi B, activitatea celulelor NK şi mastocitelor şi expresia moleculelor de adeziune ICAM-1 şi VCAM-1 de către celulele endoteliale. Substanța P promovează inducerea hipersensibilității de contact la haptene.

  IL1β determină o creştere a producerii de substanță P derivată din neuronii simpatici în dezordini inflamatorii cutanate precum dermatita atopică, psoriazis. La cei cu dermatită atopică substanța P reglează proliferarea şi producerea de citokine ca răspuns la alergenii paraziților din praful de casă.
- Peptidul legat de gena calcitoninei (CGRP) eliberat din fibrele nervoase eferente contribuie la neuroinflamație prin inducerea vasodilatației şi extravazării plasmocitelor.

  În epiderm, nervii conținând CGRP sunt asociați celulelor Langerhans; se cunosc efectele inhibitorii ale neuropeptidelor asupra

funcției de prezentare a antigenului a celulelor Langerhans, care par să fie mediate de IL10 eliberată de acestea. CGRP inhibă, de asemenea, inducerea hipersensibilității de tip întârziat şi de contact. Nivelul ei în piele creşte după iradiere UV, ceea ce sugerează implicarea CGRP în imunosupresia indusă de radiațiile UV. La nivelul dermului CGRP stimulează proliferarea şi producerea de IL8 de către celulele endoteliale şi stimulează expresia de către acestea a moleculelor de adeziune. Alte efecte imunomodulatoare mediate de CGRP sunt: inhibarea proliferării induse de mitogeni sau antigene a celulelor mononucleare sanguine şi a producerii de citokine precum şi stimularea chemotactismului pentru celulele T.

- Neuropeptidul Y se găseşte în fibrele nervoase perivasculare cutanate, având rol în reglarea fluxului sanguin cutanat prin efect vasoconstrictor mediat de receptorul Y2, în fibrele nervoase ale stratului bazal epidermic şi asociat glandelor sudoripare, sugerând un rol în reglarea secreției lor.
- Somatostatina

  Varianta biologic activă de somatostatină cu 14 aminoacizi se găseşte în epiderm şi pe membrana celulelor Langerhans, iar în dermul papilar este asociată cu corpusculii Meissner. Este produsă, de asemenea, de mastocite şi PMN. Vasele sanguine, muşchii netezi, glandele sudoripare şi fibroblaştii din derm exprimă receptori pentru somatostatină. Efectele imunomodulatoare explică utilizarea somatostatinei în tratamentul psoriazisului.
- VIP – vasopeptidul intestinal face parte din familia glucagon-secretinelor şi este secretat de fibrele nervoase din jurul ducturilor glandulare, celulelor mioepiteliale ale glandelor sudoripare ecrine, din jurul segmentului arterial al plexurilor vasculare superficial şi profund şi adiacente foliculilor piloşi.

  VIP induce vasodilatație, creşterea permeabilității vasculare şi reglează fluxul sanguin şi eliberarea de histamină de către mastocite (Ig E independentă). VIP inhibă reacțiile alergice de contact, în parte prin stimularea producerii de IFNγ de către celulele T periferice, scade secreția de Ig A şi stimulează producerea de Ig M de către celulele B.
- PACAP – polipeptidul pituitar activator al adenilatciclazei în varianta PACAP38 este localizat predominant în fibrele nervoase dermice aproape de joncțiunea dermo-epidermică, perifoliculi piloşi, perivascular şi periglande sudoripare şi are efect inhibitor asupra inducerii hipersensibilizării de contact şi asupra prezentării antigenului de către celulele Langerhans limfocitelor T-antigen specifice şi stimulator asupra eliberării de histamină din mastocite.
- POMC – proopiomelanocortina este un neurohormon produs de glanda pituitară şi constituțional sintetizat ca prohormon ce urmează a fi activat prin serin-proteaze specifice de o varietate de tipuri celulare.

Hormoni peptidici activi sunt: α, β, γ MSH (hormonul stimulator melanocitar), ACTH (hormonul adrenocorticotrop), CLIP (peptidul corticotropin-like al lobului intermediar), β-LPH (hormonul β-lipotropic) şi β-EP (β-endorfina). În piele, peptidele derivate din POMC sunt prezente constituțional în keratinocite, melanocite, celulele Langerhans, fibroblaşti, celulele endoteliale microvasculare.

Efectele pleiotrofice ale acestor peptide POMC sunt mediate de 5 tipuri de receptori melanocortinici a căror expresie este tisular-specifică.

Receptorul melanocortinic 1 uman (MC-1R) leagă cu cea mai mare afinitate α-MSH (hormonul stimulator melanocitar) şi este exprimat de celulele T şi B, celulele prezentatoare de antigen (macrofage, celule dendritice, celule epidermice – keratinocite, melanocite şi celule dermice – fibroblaşti, celule endoteliale), de structuri anexiale (foliculi piloşi, glande sudoripare şi sebacee). Expresia acestor receptori este stimulată de IL1β, de iradierea UV şi de α-MSH însuşi.

Receptorul MC-2R se leagă specific de ACTH în timp ce MC-3R şi MC-4R sunt exprimați mai ales în SNC. MC-5R este exprimat la nivele scăzute de glandele sebacee şi poate fi stimulat de α-MSH.

Peptidele POMC, mai ales α-MSH sunt modulatori potenți ai răspunsurilor inflamatorii şi imune celulare.

α-MSH inhibă producerea citokinelor proinflamatorii (IL1, TNFα, IL6), inhibă producerea citokinelor imunomodulatoare (IFNγ, IL4, IL13) şi stimulează producerea citokinelor antiinflamatorii (IL10). α-MSH inhibă, de asemenea, eliberarea de histamină şi scade sinteza mARN-ului specific pentru IL1, TNFα şi limfotactină în mastocite.

α-MSH are acțiune sinergică cu IL1β în stimularea celulelor endoteliale microvasculare dermice în a secreta nivele crescute de IL8. El, însă, inhibă expresia moleculelor de adeziune ICAM-1, VCAM-1 şi selectina E indusă de LPS (lipopolizaharide), esențiale pentru recrutarea leucocitelor şi extravazarea lor prin peretele vascular.

- Receptorii activați de protein-kinaze (PAR)

  Subset nou de 7 receptori transmembranari activați prin clivajul proteolitic al N terminal indus de serin-proteaze. În piele PAR1 (sensibil la trombină) şi PAR2 (sensibil la tripsină şi triptază) sunt exprimați de keratinocite, celule endoteliale, fibroblaşti (PAR1), glande sudoripare, celule dendritice şi fibre nervoase senzitive aferente (PAR2) şi sunt implicați în reglarea inflamației cutanate.
- Receptorul vaniloid 1 (VR-1) – este un receptor polimodal ce răspunde la vaniloizi precum capsaicina (inductor al durerii), dar şi la factori nociceptivi ce survin în cursul injuriei tisulare (căldură, protoni).

  În piele este exprimat de fibrele nervoase senzitive, pe keratinocitele bazale, mastocite, pe vasele sanguine dermice, foliculii piloşi, sebocitele diferențiate, ducturile glandelor sudoripare şi porțiunea secretorie a glandelor sudoripare ecrine.

Activarea VR-1 epidermic poate juca un rol în inducerea inflamației ca răspuns la stimuli chimici nocivi.

Deci:

1. Componentele umorale ale sistemului imun cutanat sunt reprezentate de:
   - componente ale C';
   - metaboliți polinesaturați ai acizilor graşi;
   - prostaglandine şi leukotriene;
   - Ig secretorii;
   - citokine şi chemokine;
   - Neuropeptide;
2. Componentele C' produse de keratinocite sunt factorul C3 şi B implicați în calea alternativă de activare a C'. Producerea simultană de proteine reglatoare ale C' asigură protecția keratinocitelor de injuria mediată de C'.
3. Acidul linoleic şi arahidonic sunt produşi de keratinocite şi metabolizați în epiderm la 13-HODE şi, respectiv, PG E2, sau 15-HETE. Aceşti metaboliți sunt implicați în reglarea funcției celulelor epidermice. Mici nivele de LT B4 (chemoatractant pentru limfocitele T şi PMN) sunt produse din acidul arahidonic.
4. Componentele secretorii ce leagă Ig A sunt prezente pe keratinocite, glande sudoripare şi sebacee şi iau parte la sistemul defensiv cutanat.
5. Citokinele produse de keratinocite au efecte paracrine pe celulele Langerhans, limfocitele T, celulele endoteliale şi fibroblaşti. Ele determină, de asemenea, şi modularea viabilității, proliferării, producerii de citokine de către celulele țintă, precum şi modularea expresiei moleculelor de adeziune şi a traficului acestora.
6. Chemokinele produse de keratinocite atrag celulele T, celulele Langerhans şi alte celule imune spre piele.
7. Neuropeptidele sunt eliberate de fibrele nervoase senzoriale sau autonome din piele. Ele modulează funcția celulelor imunocompetente şi inflamatorii cutanate.

4.6. Funcția senzorială

Pielea are capacitatea să detecteze modificările din mediul înconjurător şi să transmită aceste informații către sistemul nervos central pentru prelucrare.

Senzațiile de atingere, presiune, frig, cald şi durere sunt percepute de către piele prin intermediul unor receptori specifici: corpusculii Meissner pentru atingere, corpusculii Vater-Pacini pentru presiune, corpusculii Krause pentru frig, organele terminale Ruffini pentru cald, terminațiile nervoase libere pentru durere. Pruritul este strâns legat de durere şi ambele sunt transmise de către aceeaşi receptori.

Fibrele senzoriale pot conține una sau variate neuropeptide care pot acționa ca mediatori ai inflamației.

PATOLOGIE DERMATOLOGICĂ

Capitolul II Procesele patologice cutaneo-mucoase şi expresia lor clinică

1. Reacții patologice de bază la nivelul tegumentului

1.1. Reacții patologice epidermice

Perturbări ale kineticii celulelor epidermice

Acantoza este o îngroşare a stratului spinos prin creşterea populației celulare.

Granuloza este îngroşarea stratului granulos.

Hiperkeratoza este îngroşarea stratului cornos printr-o producție crescută sau reducerea descuamării corneocitelor.

Atrofia epidermului reprezintă diminuarea volumului celulelor germinative şi aplatizarea rete ridges.

Perturbări ale diferențierii celulelor epidermice

Parakeratoza este o cornificare defectuoasă şi accelerată care duce la retenția unor nuclei picnotici în celulele epidermice. Stratul granulos este rudimentar sau poate să nu fie prezent şi stratul cornos conține nuclei picnotici şi alte organite într-o rețea citoplasmică densă de fibre de keratină (exemplu, psoriazisul).

Diskeratoza este o cornificare prematură a unor celule individuale din straturile viabile ale epidermului.

Celulele diskeratotice au o citoplasmă eosinofilă, un nucleu picnotic, filamente de keratină aranjate în agregate perinucleare. Distrugerea citoscheletului celular determină o pierdere a abilității celulei de a-şi ajusta forma. Celula tinde să se rotunjească şi îşi pierde legăturile cu celulele înconjurătoare.

Diskeratoza este asociată cu acantoliza (exemplu, diskeratoza foliculară).

Perturbări ale coeziunii epidermice

Acantoliza este o pierdere primară a coeziunii celulelor epidermice. Inițial se produce o separare la nivelul zonelor interdesmosomale ale membranei celulare a keratinocitelor urmată de dezintegrarea şi dispariția desmosomilor. Celulele se rotunjesc şi rezultă spații intercelulare şi despicături. Influxul de serozitate din vasele dermice duce la formarea de cavități cu lichid. Celulele rămân metabolic active un timp, apoi se produce degenerarea şi moartea acestora, ca un fenomen secundar (exemplu, pemfigusul vulgar).

Spongioza este o pierdere secundară a coerenței dintre celulele epidermice datorită unui influx de serozitate din derm în compartimentul intercelular al epidermului. Celulele epidermice rămân în contact una cu alta numai la nivelul desmosomilor şi iau o aparență stelată. Prin ruperea şi liza unor celule individuale rezultă microcavități şi se formează vezicule spongiforme (exemplu, eczema).

Pustula spongiformă rezultă prin migrarea leucocitelor în epiderm, separarea celulelor epidermice şi distrugerea lor (exemplu, psoriazisul).

1.2. Perturbări ale coeziunii dermo-epidermice

Flictenizarea epidermolitică rezultă din citoliza celulelor bazale (exemplu, epidermoliza buloasă simplă).

Flictenizarea joncțională se produce prin apariția unei despicături la nivelul laminei lucida, acompaniată de un influx de serozitate din vasele dermice (exemplu, pemfigoidul bulos).

Flictenizarea dermolitică se produce printr-o separare dermo-epidermică sub lamina bazală (exemple, epidermoliza buloasă recesivă, dermatita herpetiformă, porfiria cutanată tardivă).

1.3. Reacții patologice dermice

- **Reacțiile inflamatorii** sunt:
  - vasodilatația;
  - creşterea permeabilității şi edemul;
  - infiltratul celular.

    Infiltratul acut conține polimorfonucleare.

    Infiltratul cronic nespecific este limfohistiocitic.

    Infiltratele cronice specifice sunt caracteristice: în tuberculoză (celule gigante, celule epitelioide, limfocite, necroză de cazeificare în centru), în lepră (histiocite cu aspect spumos), în sifilis (plasmocite) ş.a.
- **Hemoragia**
- **Hiperplazia** (procese proliferative)
- **Atrofia** (procese atrofice)
- **Necroza** (moartea dermului)
- **Procese degenerative**, cu depunerea de substanțe anormale (fibrinoid, amiloid, mucină, calciu ş.a.)

1.4. Reacții patologice hipodermice

- **Procese inflamatorii**
- **Necroza**
- **Lipogranulomul**
- **Hiperplazia**

2. Morfologia leziunilor cutaneo-mucoase

2.1. Leziunile cutanate primare

Leziunea cutanată primară este leziunea inițială care nu a fost alterată de traumatism, manipulare (grataj, frecare) sau regresia naturală.

- **Prin modificări de culoare ale tegumentului sau mucoaselor**

Macula (pata) este o leziune circumscrisă, plană, care diferă de pielea normală care o înconjoară prin culoare. Mărimea şi forma sunt variabile.

Tipuri de macule:

- prin anomalii vasculare:
  - macule eritematoase (prin dilatație capilară sau congestie), de culoare roşie, dispărând la vitropresiune.

    În cazul unei congestii active (interesarea vaselor de tip arterial), culoarea petelor variază de la roz la roşu aprins, se înregistrează căldură locală, eritemul dispărând la vitropresiune dar refăcându-se rapid. În cazul unei congestii pasive (interesarea vaselor de tip venos), culoarea petelor este violacee, sunt reci, dispar la vitropresiune şi se refac mai lent.

    Exemple: psoriazisul, eczema, lupusul eritematos, erizipelul, eritemul polimorf, eritemul pernio ş.a.
  - macule purpurice (prin extravazarea globulelor roşii), sunt inițial roşii-violacei, apoi gălbui-verzui şi maronii şi nu se reduc prin diascopie. Peteşiile sunt mici, punctate, echimozele sunt mai mari. Leziunile liniare au denumire de vibices.

    Exemple: purpurele.
- prin anomalii ale melaninei:
  - macule hipercrome sau pigmentare (prin exces de melanină), au o culoare de la brun deschis la maro închis spre negru, mărimi şi forme variabile, margini mai bine sau mai puțin bine delimitate. Pot fi primitive, apărând ca atare de la început şi secundare, urmând altor leziuni. Cele primitive pot fi congenitale (cu determinism genetic) şi dobândite.

    Exemple:
    - macule hipercrome primitive congenitale: efelidele, nevii pigmentari plani, petele hepatice din neurofibromatoză ş.a.
    - macule hipercrome primitive dobândite: cloasma (melasma), alte melanoze, melanodermii ş.a.
    - macule hipercrome secundare: lichen plan, sifilide pigmentare ş.a.
  - macule hipocrome-acromice (prin diminuarea sau lipsa melaninei), au o culoare albă, mărimi şi forme variabile, margini regulate sau neregulate, bine delimitate sau rău delimitate. Pot fi primitive sau secundare. Cele primitive pot fi congenitale (cu determinism genetic) şi dobândite.

    Exemple:

- macule acromice primitive congenitale: albinismul, piebaldismul (albinism parțial), nevii acromici ş.a.
- macule acromice primitive dobândite: vitiligo.
- macule acromice secundare: psoriazis, sifilis secundar, pitiriazis acromic ş.a.

- artificiale, datorate altor substanțe pigmentate.

Exemple: carotenemia (culoare portocalie prin exces de caroten, în special la nivelul palmelor şi tălpilor), icterul (culoare galbenă a tegumentului şi sclerelor), licopenaemia (culoare galbenă a tegumentului prin exces de licopen, pigment din tomate), tatuaje (accidentale sau voite, în scop estetic) ş.a.

Termenul de placă defineşte o modificare de culoare care nu depăşeşte mărimea unei palme de adult, iar acela de placard, o modificare de culoare cu dimensiuni care depăşesc mărimea unei palme.

♦ **Leziuni solide**

Sunt leziuni care proemină sau nu la suprafața tegumentului sau mucoasei, au consistența de la moale cărnoasă la dură lemnoasă.

Papula este o leziune proeminentă, mică (mai puțin de 0,5 cm în diametru), de culoare variabilă (roşie, violacee, gălbuie, maronie), solidă, rezolutivă (nu lasă sechele).

Suprafața papulei poate fi:

- acuminată (cu un vârf ascuțit): miliaria rubra;
- convexă („en dôme"): sifilide secundare;
- plană: lichenul plan.

Tipuri histologice:

- epidermică (prin creşterea numărului de rânduri ale celulelor epidermice); exemplu: veruca plană. Veruca plană este o papulă rotunjită sau poligonală, cu suprafața plană, de culoarea pielii sau maronie.
- dermică:
  - prin edem dermic: papula urticariană sau placa urticariană. Este o papulă rotunjită (3-4 mm în diametru) sau placă (10 cm şi mai mult în diametru), de culoare roşie sau albă porțelanică (culoarea depinde de intensitatea edemului, fiind roşie când edemul este mai puțin important şi albă, când edemul este important), elastică, fugace (aspect caracteristic), dispărând în câteva ore, pruriginoasă.

    Forma poate fi rotundă, ovalară, inelară, serpiginoasă. Marginile sunt nete, dar nu stabile (se schimbă).

    Histologic este un edem în porțiunea superioară a dermului.

    Exemple: urticaria, ocazional dermatita herpetiformă, pemfigoidul bulos.

Dermografismul este o leziune urticariană produsă prin apăsarea pe tegument cu unghia sau un instrument bont, la persoane cu urticarie în special, dar şi la persoane cu o reactivitate vasculară perturbată.

- prin infiltrat dermic: papula din sifilisul secundar.

Este o papulă rotunjită sau ovalară, de 3-4 mm în diametru, roşie-maronie, cu o scuamă fină ca un coleret, la periferie, nedureroasă, nepruriginoasă; când este situată pe mucoase se erodează cu uşurință.

- dermo-epidermică, rezultând din hiperplazia componentelor celulare ale epidermului şi un infiltrat la nivelul dermului.

Exemplu: lichenul plan.

Papula din lichenul plan este o papulă poligonală sau rotunjită, mică (1-5 mm diametru), violacee, cu suprafața plană, acoperită de o rețea albicioasă (striul Wickham), strălucitoare într-o anume incidență a luminii, pruriginoasă. Papulele confluează în plăci şi placarde.

Tuberculul, este o leziune solidă mai mare decât papula, dar tot de câțiva milimetri diametru, proeminentă sau nu, de culoare variabilă (roşie, violacee, maronie, gălbuie), de consistență moale sau fermă. Se poate ulcera sau nu, dar se vindecă întotdeauna cu o cicatrice.

Histologic este un infiltrat la nivelul dermului.

Exemple: lupusul tuberculos, sifilidele terțiare, lepra.

Tuberculul din lupusul tuberculos proemină sau nu la suprafața pielii, are culoare roşie brună, o consistență moale (se poate pătrunde cu un stilet ca în brânză sau unt). Leziunile profunde se evidențiază mai bine prin diascopie, ca mici grăunțe gălbui, ca jeleul de mere. Tuberculii proeminenți se ulcerează cel mai adesea (excepție, lupusul tuberculos mixomatos, tumidus), cei plani, cu dezvoltare doar profundă, nu se ulcerează, dar vindecarea este întotdeauna cu cicatrici.

Obişnuit tuberculii din lupusul tuberculos se grupează în plăci sau placarde, în centrul acestora apărând cicatrici, pe care pot fi tuberculi de recidivă.

Tuberculul din sifilisul terțiar (sifilide tuberculoase sau nodulare terțiare) este proeminent, de culoare roşie-maronie, mai mare de 5 mm în diametru, dur, se ulcerează şi lasă o cicatrice atrofică. Tuberculii se grupează în plăci figurate, cu cicatrizare centrală şi extensie periferică.

Tuberculul din lepră este proeminent, roşietic sau pigmentat, se ulcerează şi determină distrucții.

În terminologia anglo-saxonă, tuberculul nu apare ca o leziune separată, fiind inclus la noduli.

Nodulul este o leziune rotundă sau ovalară, de mărime variabilă (> 5 mm, putând atinge centimetri în diametru), de culoare roşie, violacee, gălbuie, maronie. Suprafața poate fi netedă sau aspră (keratozică), se poate ulcera. Consistența poate fi moale (cărnoasă), fermă sau dură. Poate fi cald, dureros sau nedureros (neinflamator).

Tipurile histologice sunt:

- epidermic: keratoacantomul;
- dermo-epidermic: mycosis fungoides;
- dermic: granulomul inelar;
- dermo-hipodermic: eritemul nodos, hipodermitele nodulare etc.
- hipodermic.

Goma este o leziune granulomatoasă nodulară, cu evoluție stadială (cruditate, ramolire, ulcerare, cicatrizare).

Exemple: tuberculoză (goma tuberculoasă), sifilis tardiv, micoze subcutanate.

Goma tuberculoasă este un nodul subcutanat ferm, mobil inițial, care devine fluctuent, prinde partea superficială a pielii şi se ulcerează. Se vindecă cu o cicatrice hipertrofică.

Goma sifilitică are aceeaşi evoluție stadială. Se vindecă cu o cicatrice atrofică.

Vegetația este o ridicătură pediculată, roşie, moale, cu suprafața netedă sau neregulată.

Vegetațiile se aglomerează în mase conopidiforme, cu suprafața umedă, macerată, mai ales în localizările mucoase. Pe tegument suprafața poate fi acoperită de scuame uscate, keratozică (verucozitate).

Exemple: condylomata acuminata (veruci ano-genitale), pemfigus vegetant, piodermită vegetantă, veruci vulgare, tuberculoză verucoasă ş.a.

Tumora este o leziune proliferativă, de mărime şi formă variabile, de culoare ca şi a pielii normale, roşie, violacee, gălbuie, maronie etc., de consistență moale, fermă sau dură, cel mai adesea nedureroasă. Evoluția poate fi benignă sau malignă.

Exemple: papilomul, keratoacantomul, angiomul, lipomul, nevii, carcinoamele, sarcomul, melanomul ş.a.

- **Leziuni cu conținut lichid**

Vezicula este o leziune de dimensiuni mici (sub 5 mm în diametru), plină cu lichid clar (serozitate), proeminentă. Poate avea lichid sub tensiune, fiind bombată, sau poate fi flască.

Vezicula parenchimatoasă, produsă printr-o degenerescență balonizantă a celulelor epidermice este bombată, rezistentă (exemple, herpes simplu, herpes zoster, varicela).

Vezicula spongiformă, produsă prin spongioză (edem, intercelular şi ruptura celulelor individuale) este flască, puțin rezistentă, deschizându-se rapid (exemplu, eczema).

Bula este o leziune cu lichid clar, seros, mai mare de 0,5 cm, sub tensiune sau flască.

Tipuri histologice:

- bula superficială (subcornoasă): exemplu, impetigo.

  Bula din impetigo poate fi mică (impetigo streptococic) sau mare (impetigo stafilococic), se usucă rapid formându-se o crustă gălbuie, mielicerică.

- bula mijlocie (acantholitică): exemplu, pemfigus vulgar.

  Bulele din pemfigus vulgar sunt mici, flasce, apar pe tegument normal, se deschid repede şi lasă eroziuni cu tendință la confluare şi extensie, ducând la denudări întinse. Lasă pigmentații reziduale.

- bula profundă (subepidermică): exemple, pemfigoid bulos, dermatită herpetiformă, porfirie cutanată tardivă, eritem polimorf ş.a.

  Bulele din pemfigoidul bulos sunt mari, cu lichid sub tensiune, apar pe tegument normal sau modificat (plăci urticaria-like), se deschid mai greu, lasă pigmentații reziduale.

  Bulele din dermatita herpetiformă sunt mici, se grupează în buchete, apar pe tegument modificat (plăci urticaria-like, papule), fiind întotdeauna precedate de prurit, usturime, durere. Pot lăsa cicatrici.

  Bulele din porfiria cutanată tardivă sunt mici, cu lichid sub tensiune, dispuse pe zone de tegument descoperite (față, urechi, decolteu, fața dorsală a mâinilor). După deschidere rămân ulcerații care se vindecă cu cicatrici şi pigmentații.

  Bulele din eritemul polimorf apar pe plăci eritematoase rotunde sau ovalare, de 1,5-2 cm diametru (aspect „în cocardă" sau „în țintă"). Erupția este dispusă pe zonele descoperite sau acral. Pot rămâne pigmentații reziduale.

Pustula este o leziune circumscrisă, proeminentă, plină cu exudat purulent, alb-gălbui, gălbui sau verzui-gălbui. Poate varia ca mărime şi formă.

Tipuri:

- primitivă sau secundară;
- foliculară sau nefoliculară (a pielii dintre foliculii piloşi);
- amicrobiană (sterilă) sau microbiană.

Exemple: foliculite (pustule primitive, foliculare, microbiene), psoriazis pustulos (pustule primitive, nefoliculare, amicrobiene), acnee vulgară (pustule primitive, foliculare, microbiene), herpes simplu (pustule secundare, nefoliculare, amicrobiene), herpes zoster (pustule secundare, nefoliculare, amicrobiene), eczemă (pustule secundare, nefoliculare, microbiene), impetigo (pustule secundare, nefoliculare, microbiene) etc.

2.2. Leziuni cutanate secundare

Leziunile cutanate secundare se dezvoltă în timp prin evoluția leziunilor primare sau sunt produse prin grataj, frecare sau suprainfecție.

- **Leziuni printr-o pierdere de substanță (soluție de continuitate)**

Eroziunea este o pierdere de substanță superficială, de mărime şi formă variabile, uzual deprimată, umedă, cu suprafața roşie sau acoperită de secreție, de o pseudomembrană, baza moale sau indurată, care rezultă din lipsa în întregime sau parțială a părții viabile a epidermului. Se vindecă fără cicatrice. Poate fi rar primară, obişnuit fiind secundară (după ruperea veziculelor, bulelor, denudarea papulelor).

Exemple: şancrul sifilitic (eroziune primară), herpesul simplu, eczema, pemfigusul vulgar etc.

Ulcerația este o pierdere de substanță profundă, care rezultă din distrucția epidermului şi dermului, variabilă ca mărime şi formă, cu suprafața netedă sau cu neregularități, curată sau acoperită de secreție, sfacel, baza moale sau fermă. Se vindecă cu o cicatrice.

Ulcerul este o ulcerație cronică, fiind uzual rezultatul unei atingeri vasculare şi nutriții insuficiente a pielii.

Exemple: ulcerul de stază, tuberculoză, neoplazii, şancrul moale ş.a.

Fisura este o pierdere de substanță fină, lineară, cu margini bine definite, superficială sau profundă (dureroasă). Se produce prin pierderea extensibilității pielii prin hiperkeratoză sau inflamație. Când este profundă lasă o cicatrice.

Exemple: eczemă hiperkeratozică palmară şi plantară, perleş etc.

Escoriația este o leziune de clivaj cutanat lineară sau punctată, produsă prin grataj în orice tip de prurit. Poate fi superficială sau profundă (acoperită de crustă hematică). Când este profundă se vindecă cu o cicatrice.

Exemple: pediculoză, scabie, eczemă, prurigo ş.a.

- **Lichenificarea**

Este o leziune solidă produsă prin frecare repetată. Este o placă îngroşată, infiltrată, cu accentuarea pliurilor secundare, din întretăierea cărora rezultă un cadrilaj al pielii şi se înscriu nişte pseudopapule.

Histologic este o proliferare a keratinocitelor şi îngroşarea stratului cornos, în combinație cu modificări ale colagenului dermului subiacent.

Exemple: eczema cronică, prurigo, neurodermatită (lichenificare primitivă) ş.a.

- **Deşeuri cutanate**

Scuama este o leziune care rezultă dintr-o descuamare insuficientă sau acumulare crescută de corneocite la nivelul stratului cornos, rezultând „fulgi" perceptibili. Este uscată, uzual gri-albicioasă, de mărime şi grosime variabile, uşor detaşabilă sau aderentă.

Tipuri de scuamă:

- pitiriaziformă, mică şi subțire; exemple: pitiriazis simplu, pitiriazis versicolor, eczematide pitiriaziforme etc.;
- psoriaziformă, groasă şi stratificată; exemple: psoriazis, eczematide psoriaziforme etc.;
- seboreică, gălbuie-maronie, grăsoasă; exemplu: dermatita seboreică;
- ihtioziformă, ca solzii de peşte; exemplu: ihtioza vulgară;
- cuticulară şi lamelară, fină, în plăci relativ mari; exemplu: ihtioza lamelară;
- exfoliativă, în lambouri mari; exemplu: eritrodermia;
- foliculară, ca dopuri, spini, filamente; exemplu: keratoza foliculară;
- hystrix-like, ca țepii de arici; exemplu: ihtioza hystrix.

Crusta este produsă prin uscarea unui exudat la suprafața pielii (serozitate, sânge, puroi). Rezultă din deschiderea veziculelor, bulelor sau pustulelor.

Culoarea poate fi galbenă (uscarea serozității), verzuie sau galben-verzuie (uscarea unui exudat purulent), brună sau neagră (uscarea sângelui).

Exemple: impetigo (cruste galbene mielicerice), eczemă (cruste galbene), herpes simplu (cruste gălbui-verzui), herpes zoster (cruste galben-maronii sau negre), ectimă (cruste maronii sau negre) etc.

Gangrena şi sfacelul sunt leziuni care rezultă dintr-o necroză.

Gangrena este o zonă net demarcată, albastră-neagră la culoare.

Sfacelul este o membrană necrotică, aderentă, uscată sau un dop necrotic cenuşiu-gălbui.

Exemple: gangrena prin ocluzie arterială, ulcerul de decubit (escara), furunculul etc.

- **Sechele cutanate**

Cicatricea este o leziune reziduală, care înlocuieşte țesutul normal prin țesut conjunctiv fibros pe locul unei injurii. Se remarcă dispariția pliurilor normale şi anexelor pielii.

Tipuri:

- hipertrofică: proeminentă, dură.

  Un tip aparte de cicatrice hipertrofică este cicatricea cheloidă care este proeminentă, roşie, dură, dureroasă.
- atrofică: subțire, deprimată.

Exemple: tuberculoză cutanată (cicatrici hipertrofice), sifilis terțiar (cicatrici atrofice), lepră, acnee vulgară, porfirie cutanată tardivă, ectimă, herpes zoster, varicelă ş.a.

Atrofia este o subțiere a pielii.

Atrofia epidermică: pielea este subțire şi plisată. Este întotdeauna asociată cu alterarea dermului.

Atrofia dermului şi hipodermului determină o depresiune a pielii; poate fi sau nu asociată cu atrofia epidermului.

Exemple: lupus eritematos, sclerodermii (faza târzie), striuri de sarcină ş.a.

- **Leziuni cutanate speciale**

Telangiectazia este o dilatație permanentă a unor vase mici superficiale (capilare, arteriole sau venule) care dispare la presiune.

Exemple: colagenoze (sclerodermie sistemică, lupus eritematos, dermatomiozită), expunere cronică la ultraviolete, terapia topică cronică cu steroizi, carcinom bazocelular nodular ş.a.

Şanțul scabios este o ridicătură în epidermul superficial produsă de un parazit ca *Sarcoptes scabiei*. Şanțurile scabioase sunt localizate la pumni şi în spațiile interdigitale.

Comedonul este o colecție foliculocentrică de sebum şi keratină. Poate fi deschis (punct negru) sau închis (punct alb).

Exemplu: acneea comedonală.

Abcesul este o colecție localizată de puroi formată prin necroza țesutului.

Exemplu: acneea conglobată.

Calusul este o hiperplazie locală a stratului cornos, pe palme şi tălpi, datorată presiunii.

Exemplu: clavusul.

Sinusul este un conduct tapisat de un epiteliu prin care o secreție se poate evacua.

Chistul este o cavitate tapisată de un epiteliu şi umplută cu lichid.

Capitolul III Metodologia diagnosticului în practica dermatologică

1. Istoricul

1.1. Motivele prezentării

Înainte de stabilirea diagnosticului este necesar de a şti când, unde şi cum a debutat boala, cum erau leziunile iniţiale şi cum s-au extins şi au evoluat.

Simptomele, în particular pruritul, trebuie să fie înregistrate, ca şi factorii de agravare.

1.2. Istoricul curent şi antecedentele

Orice afecţiune cutanată preexistentă ca şi atopia (eczemă în copilărie, rinită, astm etc.) trebuie să fie înregistrate, ca şi alte boli, medicamentele prescrise, consumul de alcool, fumatul, expunerea la soare, produsele cosmetice folosite, habitatul sau călătoriile în zonele cu climat cald, factorii ocupaţionali, ocupaţiile din timpul liber, etc.

1.3. Istoricul familial

Un istoric familial cât mai complet este necesar.

Unele afecţiuni dermatologice sunt determinate genetic (ihtiozele, epidermolizele buloase, neurofibromatoza, incontinentia pigmenti etc.) şi altele au o componentă ereditară importantă (dermatita atopică, psoriazisul etc.).

Dacă alţi membri ai familiei au un debut recent al unei erupţii cutanate similare cu aceea a pacientului, este un aspect sugestiv pentru o boală contagioasă (infecţie, infestare).

2. Examenul fizic al tegumentului

Pielea trebuie să fie examinată într-o lumină bună, preferabil naturală.

Trebuie să fie examinată întreaga suprafaţă a pielii, dar pe segmente, de asemenea părul, unghiile şi mucoasele adiacente. Palmele şi plantele, pliurile (submamar, axilar, inghinal, interfesier), urechile, nu trebuie să fie uitate.

Este important de notat:

- distribuţia leziunilor
- aranjamentul leziunilor
- morfologia acestora

Distribuția

Distribuția erupției poate fi:

- localizată (exemple: erizipel, furuncul, tumoră etc.).
- regională: pe față (rozaceea, lupusul eritematos, verucile plane etc.), pe mâini (dishidrozisul, verucile plane etc.), în pliuri (intertrigo, tinea, eritrasma, dermatita atopică etc.), pe față şi mâini (dermatoze de fotosensibilitate), pe trunchi (pitiriazis versicolor) ş.a.
- diseminată: eczema, psoriazisul, exantemele etc.

  Prezența sau absența simetriei ajută la distingerea bolilor „de cauză internă" de acelea de „cauză externă".
- generalizată: eritrodermiile.

Aranjamentul

Modalitățile tipice de aranjament al leziunilor cutanate includ:

- gruparea (veziculele grupate în herpesul simplu şi herpesul zoster);
- distribuția liniară (distribuția dermatomică în herpesul zoster, pe liniile Blaschko în blaschkite);
- aranjamentul reticular (în rețea) în livedo reticularis, lichenul plan al mucoasei orale;
- aranjamentul satelit (leziuni mici în jurul unei leziuni centrale mai mari, în melanom);
- aranjamentul inelar (eritemul inelar centrifug, granulomul inelar);
- fenomenul Koebner (pe leziune traumatică): psoriazisul, lichenul plan.

Morfologia

Inspecția cu o lupă este utilă pentru a determina mărimea, forma, culoarea, configurația, marginația şi caracteristicile suprafeței leziunilor.

Palparea este de asemenea importantă pentru a determina consistența (moale, fermă, dură), profunzimea, aderența sau mobilitatea, prezența durerii.

Erupția cutanată poate fi monomorfă sau polimorfă. Pot fi de asemenea leziuni secundare prin evoluție.

Unghiile, scalpul şi părul prezintă frecvent semne diagnostice şi chiar patognomonice. Membranele mucoase ale organelor genitale şi gurii pot avea modificări importante.

Examenele complementare

- vitropresiunea (diascopia), cu ajutorul unei spatule de sticlă, determină dispariția eritemului şi persistența purpurei, evidențierea unor leziuni dermice (tuberculii).
- gratajul metodic Brocq, cu ajutorul unei chiurete dermatologice sau spatule de sticlă, permite detaşarea scuamelor cu evidențierea

semnului spermanțetului (scuamele devin mate, albe), semnul Auspitz (sângerarea punctiformă – în psoriazis).

- dermatoscopia (epimicroscopia) permite un examen superficial al pielii, cu ajutorul unor aparate optice ca dermatoscopul, stereomicroscopul, videodermatoscopul electronic etc.

  Dermatoscopia permite diferențierea tumorilor melanocitare de cele nemelanocitare şi depistarea melanomului (cu anumite limite).
- examenul cu lampa Wood (lampă cu un filtru special cu oxid de nichel, care emite lumină ultravioletă şi violetă), determină uneori o fluorescență caracteristică: în microsporie (părul este verde-strălucitor), în favus (părul este verde închis), în eritrasmă (leziunea este roşu-coral), în pitiriazis versicolor (pete de culoare gălbuie), în trichomicoză (culoare orange), în infecțiile cu pseudomonas (culoare verde), în porfirie (urina are culoare roşie), în cazul alergenilor de contact fluorescenți, etc.
- citodiagnosticul Tzanck (citologia exfoliativă), din planşeul unei bule (keratinocite acantolitice în pemfigus) sau vezicule (celule gigante multinucleate, în herpes simplex şi herpes zoster).

3. Examenul general

Examenul general cuprinde totalitatea semnelor clinice evidențiate prin inspecție, palpare, percuție, ascultație şi parcuge obligatoriu 2 etape:

- examinarea statusului general al pacientului;
- examinarea pe aparate şi sisteme.

Examinarea stării generale:

- atitudinea pacientului (± poziții vicioase, antalgice);
- fizionomia feței (± facies specific);
- tipul constituțional;
- starea de nutriție;
- starea psihică.

Se vor menționa de asemenea simptomele şi semnele generale uneori prezente (durere, astenie, anxietate, febră, frison, transpirație etc.).

Examinarea pe aparate şi sisteme include inspecția, palparea, percuția şi ascultația pentru fiecare dintre acestea în parte, acolo unde manevrele se pretează:

- sistemul ganglionar;
- sistemul muscular;
- sistemul osteo-articular;
- aparatul respirator;
- aparatul cardio-vascular;
- aparatul digestiv;
- aparatul genito-urinar;
- sistemul nervos central (SNC) şi organele de simț.

Se va acorda o atenție deosebită aparatelor şi sistemelor ce prezintă semne patologice de boală, sugerate inițial de o anamneză efectuată corespunzător, cu simț de răspundere.

Este bine cunoscută în prezent şi frecvent subliniată în literatura de specialitate corelația strânsă dintre patologia cutanată şi afecțiunile organelor interne.

În acest sens, un proces neoplazic se poate asocia cu prurit intens şi rebel la tratamentele obişnuite sau cu alte afecțiuni dermatologice (pemfigoid bulos, pemfigus paraneoplazic, prurigo paraneoplazic, dermatomiozită etc.).

O alterare a funcției hepatice (hepatită cronică, icter mecanic, ciroză) poate cauza de asemenea prurit tegumentar moderat sau sever. De asemenea, hepatita cu virus C poate fi şi ea asociată unor afecțiuni cutanate: lichen plan, porfirie cutanată tardivă, pemfigoid bulos, eritem polimorf.

Tulburările hormonale au şi ele corespondențe la nivel cutanat:

- hipotiroidism - mixedem, păr degradat şi friabil;
- hipertiroidism – tegumente calde şi umede la nivelul extremităților;
- hiperandrogenie – dermatită seboreică, acnee endocrină, hirsutism, alopecie androgeno-genetică;
- sindrom Cushing – hipertricoză, striae.

Capitolul IV Infecţii şi infestări

1. Micoze cutanate şi mucoase

1.1. Definiţie: micozele cutaneo-mucoase sunt infecţii fungice ale pielii şi unor membrane mucoase.

1.2. Etiologie

Dermatofiţii sunt un grup de fungi capabili să infecteze ţesutul keratinizat al pielii şi anexelor. Ei au capacitatea de a utiliza keratina ca sursă nutritivă folosind o enzimă unică, keratinaza. Ţesutul viu nu este invadat, stratul cornos, părul sau unghia fiind doar colonizate. Prezenţa fungului şi a produşilor săi de metabolism determină un răspuns inflamator din partea gazdei.

Trei genuri de dermatofiţi sunt recunoscute: *Trichophyton*, *Microsporum* şi *Epidermophyton*.

Dermatofiţii care infectează omul sunt specii antropofile care sunt primar paraziţi ai omului, specii zoofile care sunt primar paraziţi ai animalelor şi specii geofile care normal trăiesc în sol unde descompun resturi keratinoase.

Morfologie: dermatofiţii au un miceliu septat (hifă), translucid, nepigmentat şi artrospori (structuri formate prin fragmentarea specializată a hifei). În cultură apar spori (macro şi microconidii).

Cultura: dermatofiţii cresc cu uşurinţă pe medii care conţin azot organic şi sunt uzual cultivaţi pe mediul Sabouraud (agar conţinând glucoză şi peptonă cu adăugarea de cloramfenicol sau gentamicină şi cicloheximidă, pentru a controla contaminarea cu microbi şi mucegaiuri saprofite).

Keratinofilia este afinitatea pentru keratină a dermatofiţilor şi ei normal parazitează numai structurile keratinizate.

Levurile sunt fungi unicelulari din genurile *Candida*, *Torulopsis*, *Pityrosporum* (*Malassezia*) etc.

- Genul *Candida* cuprinde specii implicate în infecţii superficiale ale membranelor mucoase şi pielii ca *albicans*, ocazional *tropicalis* şi altele.

Morfologie: este un fung unicelular cu înmugurire (în stare de saprofitism), pseudomiceliu şi miceliu septat veritabil (în stare de patogenicitate).

Candida este un comensal în cavitatea bucală, tractul gastrointestinal, pe mucoasa vaginală, fiind mai puţin frecvent izolată de pe piele.

Cultura se face obişnuit pe mediul Sabouraud.

- Genul *Torulopsis* este caracterizat prin absența capacității de a forma pseudomiceliu.
- Genul *Pityrosporum* (*Malassezia*) este un component al florei normale a pielii.
  Morfologie: este un organism dimorf:
  - levură rotundă sau ovalară (în stare saprofitică);
  - miceliu (în stare parazitară, asociată cu boala clinică).

  Cultură: este lipofilic şi creşte pe un mediu cu adaos de acizi graşi.

Actinomicetele sunt bacterii care produc hife filamentoase ramificate.

Genul *Actinomyces* are două specii implicate în patologia umană: *A. israelii* şi *A. bovis* (infrecvent).

A. israelii este un comensal al omului (se găseşte în cavitatea bucală normală).

Morfologie: este o bacterie filamentoasă gram-pozitivă.

Cultura se realizează pe medii anaerobe.

Fungii dimorfi au o fază levurică şi o fază de hifă. Câteva genuri sunt incluse printre aceştia: *Histoplasma* (*H. capsulatum*, *H. duboisii*), *Coccidioides* (*C. immitis*), *Sporotrichum* (*S. schenckii*), *Blastomyces* (*B. dermatitidis*) ş.a.

Morfologie: ei produc celule asemănătoare levurilor în țesuturi şi miceliu in vitro.

Cultura se realizează pe mediul Sabouraud.

Clasificarea micozelor cutaneo-mucoase

- ♦ **Micoze cutaneo-mucoase superficiale**
- Dermatofitoze
- Infecții produse de Pityrosporum
- Candidoze
- ♦ **Micoze profunde (micoze subcutanate)**
- ♦ **Micoze sistemice cu atingeri cutaneo-mucoase**

- ♦ **Micoze cutaneo-mucoase superficiale**

Dermatofitozele (Infecţii dermatofitice)

- **Dermatofitozele scalpului (Tinea capitis, Pilomicozele)**

Epidemiologie: incidența adevărată este necunoscută. Uzual sunt o boală a copilului.

Dermatofiții cauzali variază cu zona geografică. În Europa sunt mai răspândiți *M. canis*, *T. tonsurans*, *T. soudanense*, *M. audouinii* incluzând *M. langeron*, etc. Există de asemenea o stare de purtător asimptomatic.

Sunt trei surse pentru dermatofiții care produc tinea capitis: copiii (şi adulții); animalele şi paraziții lor; solul.

Speciile antropofile (*T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T, soudanense*, *M. audouinii*, *M. ferrugineum*) sunt endemice cu focare epidemice. Se transmit direct de la un copil la altul fiind cazuri sporadice sau mici focare epidemice. Transmiterea indirectă prin obiecte contaminate poate fi un factor de diseminare a infecției.

Speciile zoofile (*M. canis*, *T. verrucosum*, *T. mentagrophytes*) se transmit de la animale sau din mediul intens contaminat. Transmiterea indirectă prin obiecte contaminate este posibilă.

Speciile geofile (*M. gypseum*) sunt sporadice.

Patofiziologie

Dermatofiții pot cauza două tipuri de invazie a părului:

- ectothrix:
  - tipul microsporic: tija părului este invadată la nivelul zonei mijlocii a foliculului şi hifele intrapilare cresc în interior spre bulb. Hifele secundare extrapilare se fragmentează pentru a produce o masă de artrospori mici, rotunzi, în jurul tijei părului;
  - tipul tricofitic: artrosporii, mari, sferici, sunt aranjați în lanțuri pe suprafața externă a tijei părului;
- endothrix:
  - tipul tricofitic: hifele intrapilare se fragmentează în artrospori care rămân în tija părului;
  - tipul favic: hife scurte şi bule de aer (prin dezintegrarea hifelor) sunt vizibile în tija părului, dar artrosporii sunt obişnuit absenți. Hifele se pot acumula pe suprafața externă a părului, la nivelul epidermului scalpului, rezultând o plăcuță rotunjită formată dintr-o masă de hife, keratinocite şi debriuri celulare, uşor deprimată, numită godeu favic sau **scutula**.

Mecanismele de apărare ale gazdei față de infecția cu dermatofiți sunt nespecifice şi specifice (imunologice).

Mecanismele nespecifice includ:

- inhibiția creşterii dermatofiților de către acizii graşi cu lungime medie din sebum;
- acțiunea inhibitorie a transferinei nesaturate prin legarea de membrana celulei fungice;
- accelerarea creşterii epidermice ca răspuns la infecția fungică;
- distrugerea dermatofiților de către polimorfonuclearele neutrofile şi macrofage, ş.a.

Mecanismele imunologice includ:

- hipersensibilitatea de tip întârziat, cu prezența de limfocite T helper (Th) în vecinătatea focarului infecțios în cazul infecției acute, ducând la distrugerea fungilor infectanți. În infecția cronică,

suprimarea expresiei moleculelor de adeziune în epiderm reflectă inhibiția imunității celulare, unii dermatofiți (*T. rubrum*, *T. tonsurans*) putând produce o infecție cronică persistentă la om;

- în caz de persistență a infecției sau la persoane predispuse genetic ca atopicii, în producerea de citochine intervin limfocitele Th2, răspunsul imunologic fiind mai puțin efectiv în apărarea gazdei infectate.

Manifestări clinice

- **Microsporia**

Leziunile scalpului sunt una sau câteva (până la 5 – 6) plăci circulare, mari (câțiva centimetri în diametru), bine delimitate, eritematoase şi cu scuame fine. Perii sunt rupți, având 4 – 6 mm lungime, cenuşii, lipsiți de luciu din cauză că sunt înconjurați de un manşon gros de artrospori, cu tonicitatea păstrată (senzație de perie la atingere). Inflamația este minimă, cu excepția situației când agentul cauzal este *Microsporum canis*, şi pot apare noduli inflamatori în stadiul tardiv, iar perii rupți cad.

Alte localizări sunt: pielea glabră (**tinea corporis**), foarte rar unghiile (**tinea unguium**).

Afecțiunea evoluează obişnuit la copii, cu vindecarea spontană la pubertate. Poate fi întâlnită şi la adulți, dar mai rar.

- **Tricofiția uscată**

Leziunile scalpului sunt plăci multiple, mici (0,5-2 cm), neregulate, cu eritem minim şi scuame. Perii sunt rupți la nivele diferite, apărând ca puncte negre când sunt rupți de la emergența din tegument sau având câțiva milimetri lungime. Ei îşi pierd tonicitatea, se răsucesc, se încurbează şi sunt înglobați în scuame, dând impresia de alopecie.

Alte localizări sunt: pielea glabră (**tinea corporis**), unghiile (**tinea unguium**), sprâncenele şi genele.

Micoza este întâlnită obişnuit la copii, vindecându-se spontan la pubertate. Rar evoluează la adulți, prezentându-se cu peri rupți de la emergență, zone atrofo-cicatriciale alopecice, interesarea pielii glabre şi a unghiilor.

- **Tricofiția inflamatorie (Kerion Celsi)**

Leziunile scalpului sunt una sau mai multe plăci rotunde, proeminente, cu eritem şi pustule foliculare, care pot atinge câțiva centimetri în diametru. Se formează apoi noduli inflamatori profunzi, cu evoluția spre supurație, constituindu-se abcese profunde. Puroiul se elimină la apăsare prin ostiumurile foliculare, ca „dintr-o stropitoare”. Perii cad, cei restanți putând fi epilați cu uşurință, fără durere. Vindecarea este cu cicatrici şi alopecie definitivă.

Alte semne sunt: durerea moderată, febra, adenopatia regională inflamatorie.

Atingerea scalpului este caracteristică pentru copil, fiind remarcată până la pubertate. Excepțional sunt întâlnite leziuni de tricofiție inflamatorie a scalpului la adultul tânăr, în regiunea occipitală.

Alte manifestări sunt: **tinea barbae** (la bărbatul adult), **tinea corporis** (tipul subinflamator), tricofitide.

Tinea barbae este dermatofitoza bărbii şi mustății. Poate fi de tipul **kerion**-ului (una sau mai multe plăci inflamatorii rotunde) sau sicozisului (noduli mici inflamatori, separați, cu tendința la grupare pe o zonă a bărbii). Evoluția cu cicatrici şi alopecie este uzuală.

Tricofitidele sunt reacții de hipersensibilitate la antigenele fungice. Obişnuit sunt papule lichenoide pruriginoase ale frunții, la marginea zonei păroase şi cu dispoziție preauriculară care se extind pe gât, trunchi, membre.

- **Favusul (Tinea favosa)**

  Leziunile scalpului

  - tipul clasic (cu godeuri) este caracterizat prin prezența inițial a unor pustule la ostiumurile foliculare, care se usucă rapid. Se constituie apoi plăcuțe rotunjite, de câțiva milimetri, uscate, galbene ca sulful, centrate de fire de păr cenuşii lipsite de luciu. Fiind uşor deprimate au fost numite godeuri (scutula). Dacă godeurile adiacente devin confluente se formează o masă gălbuie ca o carapace. Perii persistă lungi dar cad cu timpul, evoluția fiind spre cicatrici atrofice şi alopecie definitivă. După ani de zile cel mai adesea, cade aproape tot părul, persistând doar „o coroană" de păr sănătos la periferia zonei păroase a scalpului, care este rezistent la infecție;
  - alte tipuri (fără godeuri) sunt: pitiriaziform (cu descuamare difuză a scalpului), impetigoid (cu cruste gălbui), cicatricial (cu alopecie difuză cicatricială).

  Alte localizări sunt: pielea glabră (tinea circinata, godeuri), unghiile (onicomicoză), ganglionii limfatici regionali (suboccipitali, laterocervicali).

  Pot apare reacții de hipersensibilitate la antigenele fungice de tipul tricofitidelor (favide).

Diagnostic de laborator în tinea capitis:

- examenul microscopic direct al părului, după tratarea cu soluție de hidroxid de potasiu 10-30%, prin încălzire, sau cu alte substanțe: sulfură de sodiu, cloral-lacto-fenol:
  - microsporia: hife intrapilare şi o masă de spori mici, rotunzi în jurul firului de păr (ectothrix);

- tricofiția uscată: artrospori în tija părului (endothrix);
- tricofiția inflamatorie: spori mari aranjați în lanțuri în lungul firului de păr (ectothrix);
- favusul: hife scurte, ramificate, formate din fragmente dreptunghiulare, ca nişte cărămizi, aranjate cap la cap şi spații cu aer în tija părului (endothrix); sporii sunt obişnuit absenți sau sunt puțini, în mici grămezi, ca oasele tarsului („tarse favice").

- cultura pe mediul Sabouraud:
  - microsporia: *Microsporum*, specii zoofile (*M. canis*) sau antropofile (*M. audouinii*, *M. ferrugineum*);
  - tricofiția uscată: *Trichophyton*, specii antropofile (*T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. soudanense*);
  - tricofiția inflamatorie: *Trichophyton*, specii zoofile (*T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*) sau *Microsporum*, specii zoofile (*M. canis*).
  - favusul: *Trichophyton*, o specie antropofilică (*T. schoenleinii*) şi o specie zoofilă (*T. quinckeanum*).
- examenul cu lampa Wood: poate apare o fluorescență caracteristică în lumina ultravioletă filtrată de lampa Wood (325 – 400 nm), cauzată de pteridină. Examenul este pozitiv în microsporie (fluorescență verde strălucitoare a perilor infectați) şi favus (fluorescență verde palid).

Diagnostic diferențial în tinea capitis

- pitiriazisul simplu al scalpului: descuamare difuză, cu scuame fine, pitiriaziforme şi părul de aspect normal;
- dermatita seboreică: eritem şi scuame gălbui grăsoase, părul gras;
- psoriazisul scalpului: eritem şi scuame în plăci bine delimitate, părul de aspect normal;
- tinea amiantacea: descuamare difuză a scalpului, cu scuame aderente de firul de păr, alb-sidefii; părul este normal;
- alopecia traumatică (prin procedee de coafură) şi tricotilomania, cu peri rupți, de lungimi variabile;
- alopecia areata: cădere în plăci a părului, fără eritem şi scuame; peri în semn de exclamare la periferia plăcilor; piele hipotonă, uşor plisabilă;
- alopecia din sifilisul secundar: alopecie necicatricială în plăci mici sau difuză;
- impetigo al scalpului: zemuire şi cruste gălbui, aglutinarea părului; firul de păr de aspect normal;
- carbunculul: mult mai dureros decât kerionul; ocazional căderea părului;

- lupusul eritematos, lichenul plan, sclerodermia liniară, pseudopelada şi alte cauze pentru alopecie cicatricială.

În **tinea barbae**:

- sicozisul stafilococic, acneea, rozaceea, pseudofoliculita (prin peri care cresc spre profunzime) ş.a.

Tratamentul în tinea capitis:

- **Tinea capitis uscată** (microsporia, tricofiția uscată, favusul)
  - **Antifungice sistemic**:
    - **griseofulvina** (Griseofulvin M®, Biogrisin® etc.), microcristalină sau ultramicronizată este un compus derivat din *Penicillium griseofulvens*, administrat oral, 10-15 mg/kg/zi, timp de 4-8 săptămâni. Pentru ameliorarea absorbției digestive se recomandă administrarea în timpul meselor (bogate în grăsimi). Are efecte fungistatice, inhibând microtubulii celulei fungice şi acționând asupra mitozelor. Efectele secundare sunt: cefalee, iritabilitate, fotosensibilitate, erupții cutanate, intoleranță digestivă, toxicitate hepatică ş.a.

      Pacienții care nu răspund la griseofulvină sau sunt intoleranți trebuie să fie tratați cu un regim de tratament alternativ.
    - terbinafina (Lamisil®, Terbisil®, Terbinafine®) este o alilamină cu efecte fungistatice şi fungicide care se administrează oral, 3-6 mg/kg/zi, timp de 4-8 săptămâni. Blochează formarea ergosterolului în membrana celulei fungice prin inhibarea squalen epoxidazei, ceea ce determină acumularea squalenului. Efectele secundare (gastrointestinale, cutanate, hepatice) nu sunt comune şi sunt obişnuit uşoare.
    - **itraconazolul** (Sporanox®, Orungal®) este un compus triazolic, cu efecte fungistatice şi fungicide, administrat oral, 3-5 mg/kg/zi, 4-8 săptămâni. Blochează formarea ergosterolului în membrana celulei fungice prin inhibarea 14α-demetilazei (efect comun pentru azoli). Efectele secundare (grețuri, cefalee, toxicitate hepatică, toxicitate cardiacă) nu sunt frecvente şi sunt obişnuit uşoare.
    - **fluconazolul** (Diflucan®, Fungolon®, Mycosyst®, Diflazon®), un compus triazolic, administrat oral, 6 mg/kg/zi, 4-8 săptămâni, este în general bine tolerat, efectele secundare (intoleranță digestivă, cefalee, creşterea transaminazelor, trombocitopenie) fiind uşoare. Mecanismul de acțiune este acela comun azolilor.
    - **ketoconazolul** (Kefungin®, Nizoral®), un compus imidazolic, cu acțiune fungistatică şi fungicidă comună azolilor, se administrează oral, 5-10 mg/kg/zi, 4-8 săptămâni. Efectele

secundare sunt: hepatita (apare la 1 din 10.000 pacienți, fiind o reacție de tip idiosincrazic, nelegată de doză şi de durata tratamentului), inhibarea biosintezei androgenilor, cefalee, grețuri ş.a.

- **Terapia topică**:
  - clasică: unguentul cu acid salicilic şi acid benzoic (Whitfield, Dubreuilh), alcoolul iodat 1%;
  - modernă: compuşi imidazolici, triazolici, alilamine, ciclopiroxolamină, tolnaftat ş.a. (cremă, loțiune, spray, şampon);
  - raderea părului la interval de 10-14 zile.

- Tricofiția inflamatorie
  - Tratamentul sistemic
    - agenți antifungici: griseofulvină **sau** terbinafină, itraconazol, fluconazol, ketoconazol;
    - antiinflamatoare: corticosteroizi (prednison) sau antiinflamatoare nesteroidiene;
    - antibiotice antimicrobiene: oxacilină, amoxicilină, cefalosporine etc.
  - Terapia topică:
    - agenți antifungici: imidazoli, triazoli, alilamine, ciclopiroxolamină, compuşi iodați (soluție Lugol 1‰, povidone iodine) ş.a.
    - epilarea cu pensa a firelor de păr contaminate.

- **Dermatofitozele pielii glabre**

Epidemiologie: sunt larg răspândite în întreaga lume, incidența fiind în creştere. Toate speciile de dermatofiți sunt implicate, dar în zone geografice anumite, există specii endemice.

Factorii favorizanți în răspândirea dermatofitozelor pielii glabre sunt generali (tulburări de metabolism, orice cauză de imunosupresie) şi locali (umiditatea, căldura, folosirea de săpunuri alcaline, dermatoze preexistente, folosirea ciorapilor şi încălțămintei sintetice etc.).

Manifestări clinice

- **Tinea corporis (Tinea circinata, herpes circinat)**
  - **tipul comun**: este o leziune rotundă sau policiclică, bine delimitată, cu marginea mai activă, eritematoasă, cu vezicule sau pustule şi centrul mai palid, cu scuame fine. Poate fi o singură placă sau plăci multiple, pe orice zonă a corpului (tinea faciei, când localizarea este la față), exceptând extremitățile membrelor şi pliurile.

    Leziunea se măreşte încet, cu atenuare centrală.

- **tipul subinflamator**: este o placă circulară sau policiclică, eritematoasă, cu pustule diseminate pe toată suprafața. Poate fi de asemenea o leziune singulară sau pot fi plăci multiple.

- **Tinea pedis (epidermofiția piciorului, Athlet's foot)**

Tipuri clinice

- **tipul intertriginos**, cu eritem, scuame, macerare şi fisuri în ultimele spații interdigitale şi subdigital. Leziunile se pot extinde la plantă, pe dosul degetelor şi piciorului. Pruritul este de obicei prezent.
- **tipul veziculos sau veziculo-bulos**, cu eritem, vezicule mici sau veziculo-pustule. După deschidere ele lasă un coleret de descuamare. Localizările obişnuite sunt pe părțile laterale ale degetelor, în scobiturile plantare, pe fața dorsală a picioarelor, submaleolar, retromaleolar. Uneori pot fi văzute bule mari. Pruritul este prezent.
- **tipul scuamos, hiperkeratozic**, cu inflamație minimă şi descuamare în plăci sau difuză (mocasin-like) la nivelul plantelor. Sunt prezente fisuri dureroase, datorate hiperkeratozei.
- **varianta acută ulcerativă**, cu macerare, zemuire şi ulcerații pe zone întinse ale plantei. Un miros neplăcut, pătrunzător, este remarcat.

Complicații

- infecția microbiană;
- tricofitide: obişnuit tipul dishidrozic la mâini.

- **Tinea manum (epidermofiția mâinii)**
  - tipul comun, cu hiperkeratoză la nivelul palmei şi feței palmare a degetelor, afectând pielea difuz. Este unilaterală în jumătate din cazuri;
  - alte tipuri clinice: veziculos, cu plăci eritematoase policiclice sau rotunjite, pe dosul mâinilor, cu vezicule la periferie şi centrul scuamos.

- **Tinea cruris (epidermofiția inghinală, Eczema marginatum Hebra)**

Este mai comună la bărbat şi este bilaterală, dar asimetrică.

Leziunile sunt plăci eritematoase cu margini active, bine delimitate, extinzându-se din pliul inghinal pe partea internă a coapsei. La periferie pot fi vezicule sau pustule iar centrul este scuamos. Se poate extinde suprapubian, la organele genitale externe, interfesier, pe fese şi perianal. Pot fi interesate şi alte pliuri: subfesier, submamar, ombilical, axilar.

Complicațiile sunt reprezentate de infecții bacteriene (foliculite, furuncule), lichenificare, tricofitide.

- **Tinea incognito**

Este o infecție dermatofitică care a fost modificată clinic prin folosirea corticosteroizilor, sistemic sau topic. Leziunile au eritem minim

şi scuame, dar întotdeauna papule şi pustule, chiar noduli şi lichenificare pot fi prezente.

Diagnostic diferențial în dermatofitozele pielii glabre

Tinea corporis trebuie să fie diferențiată de:

- eczema numulară: plăci eritematoase rotunjite, ca nişte monezi, de 1-10 cm diametru, acoperite de vezicule mici, cât un cap de bold; uneori se remarcă o atenuare centrală; pruritul este prezent;
- erythema annulare centrifugum (EAC): plăci eritematoase inelare sau policiclice, care se măresc lent sau migrează;
- psoriazisul: plăci eritematoase, bine circumscrise, cu scuame groase, fără margine activă;
- dermatita seboreică: plăci eritematoase cu scuame gălbui, grăsoase, bine delimitate, nepruriginoase, dispuse pe zone bogate în glande sebacee;
- pitiriazisul rozat: leziunea inițială este o placă rotundă sau ovalară (2-10 cm în diametru), eritematoasă, cu oarecare atenuare în centru şi o scuamă fină, ca un guleraş, la periferie, localizată pe trunchi; în câteva zile se instalează alte plăci eritematoase, rotunjite sau ovalare, mai mici (1-2 cm în diametru), cu un guleraş de descuamare la periferie, dispuse pe trunchi, gât, partea proximală a membrelor; pruritul este absent; evoluția este uzual spre rezoluție în 6-8 săptămâni;
- pitiriazisul versicolor: macule eritematoase, maronii sau albe, acoperite de scuame fine, aderente, localizate predominent pe trunchi şi gât, dar cu extensie spre rădăcina membrelor;

Tinea faciei trebuie să fie diferențiată de:

- lupusul eritematos discoid: plăci eritematoase bine delimitate, rotunjite cel mai adesea, cu scuame aderente şi cicatrici atrofice în centru;
- rozaceea: eritem difuz al feței, telangiectazii, papule şi pustule;

Tinea pedis şi **tinea manum** de:

- intertrigo candidozic: eritem, macerare în fundul pliului, pustule la periferie, după deschiderea cărora apar eroziuni; pruritul este prezent;
- eritrasma: descuamare, fisuri şi macerare în pliurile interdigitale, în particular în spațiul IV;
- eczema: eritem, vezicule, eroziuni, exudație şi prurit în pliurile interdigitale;
- dishidrozisul: o erupție de vezicule sub tensiune, profund situate, pruriginoase, dispuse pe părțile laterale ale degetelor, palme, tălpi; absența eritemului;
- psoriazisul pustulos: una sau mai multe plăci bine delimitate cu eritem şi numeroase pustule, localizate pe eminențele tenare şi

hipotenare, pe centrul palmei sau partea distală, în scobitura plantară, pe marginile piciorului;
- pustuloza palmo-plantară: papule eritematoase şi pustule pe palme şi tălpi; centrul palmei şi scobitura plantară sunt zone uzual atinse;
- psoriazisul vulgar: plăci eritematose şi scuamoase, bine delimitate, pe palme şi tălpi;
- keratodermiile palmo-plantare: îngroşarea stratului cornos al palmelor şi tălpilor, difuză, în plăci sau punctată etc.

Tinea cruris de:
- intertrigo candidozic: eritem, macerare în fundul pliului, pustule la periferie după deschiderea cărora rămân eroziuni înconjurate de un coleret de scuame;
- intertrigo streptococic: eritem, bule la periferie, care se deschid lăsând eroziuni zemuinde;
- eczema: placă eritematoasă, rău delimitată, cu vezicule care se deschid rapid lăsând eroziuni cu exudație; pruritul este prezent;
- eritrasma: plăci maronii, bine delimitate, cu scuame fine; pruritul poate fi prezent;
- psoriasis inversus: plăci eritematoase, bine delimitate, cu scuame fine, cu dispoziție la pliuri;
- pitiriazisul versicolor al pliurilor ş.a.

Diagnostic de laborator în dermatofitozele pielii glabre:
- examenul microscopic direct al scuamelor recoltate prin grataj de la nivelul marginii active a leziunii; după tratarea cu soluție de KOH 10-30% prin încălzire (se dizolvă keratina celulelor gazdei şi nu hifele) se pun în evidență hife septate, ramificate;
- cultura pe mediul Sabouraud permite identificarea genului şi speciei agentului fungic cauzal.

Tratamentul dermatofitozelor pielii glabre
- Terapia topică:
  - clasică: alcool iodat 1%, unguent cu acid salicilic şi acid benzoic, soluție de hipermanganat de potasiu, coloranți (violet de gențiană 1%, verde şi violet de metil 1%, soluție Castellani ş.a.);
  - modernă: compuşi imidazolici (clotrimazol: Clotrimazol® cremă 1%; econazol: Amicel® cremă 1%; isoconazol cremă 1%: Travogen®; ketoconazol: Kefungin® cremă 2%, Nizoral® cremă 2%; fenticonazol nitrat: Lomexin® cremă 2%; bifonazol: Biazol®; tioconazol, sulconazol, sertaconazol, croconazol ş.a.); compuşi triazolici (terconazol); alilamine (naftifină: Naftifină® cremă 1%, Exoderil® cremă şi soluție; terbinafină: Fungisil® MK cremă 1%,

Lamisil® cremă 1%); ciclopiroxolamină, cremă şi soluție (Batrafen®); tolnaftat (Miconaft®).

După o aplicare unică naftifina (Naftifina® cremă 1%) atinge la nivelul stratului cornos concentrații suficiente pentru a inhiba creşterea dermatofiților sensibili. Datele clinice sugerează că naftifina reprezintă, alături de unii derivați azolici topici mai recenți, tratamentul topic de primă intenție pentru tinea corporis, tinea cruris, tinea manum, tinea pedis, pitiriasis versicolor etc.

- Tratamentul sistemic: în infecții extinse, în manifestări de lungă durată, rezistente la terapia topică:
  - griseofulvină, 4 săptămâni sau mai mult;
  - itraconazol;
  - terbinafină;
  - fluconazol.

- **Onicomicoze dermatofitice (Tinea unguium**

Epidemiologie: uzual sunt o boală a persoanelor adulte; 30% din pacienții cu infecții dermatofitice cu localizări variate au **tinea unguium**, mai frecvent cei cu **tinea pedis** decât cei cu **tinea capitis**.

Factorii de risc generali sunt: genetici, diabetul şi alte tulburări de metabolism, boala arterială periferică, insuficiența venoasă cronică a membrelor inferioare, orice stare de imunodeficiență, sportul ş.a.

Condițiile favorizante locale sunt căldura, umiditatea, pedichiura şi manichiura cu instrumente contaminate, utilizarea încălțămintei de cauciuc şi a celei sportive din materiale sintetice, a ciorapilor din fire sintetice, igiena necorespunzătoare, folosirea în comun a unor obiecte personale (papuci, prosoape, foarfeci etc.).

Manifestări clinice

Sunt semnalate 5 tipuri clinice de onicomicoză produsă de dermatofiți:

- onicomicoza subunghială distală şi laterală: inițial apare o dungă sau o pată, adesea triunghiulară, cu baza distal, de culoare galben-brună sau albă, la marginea liberă a lamei unghiale sau lângă repliul lateral, datorată unei hiperkeratoze subunghiale a patului unghiei. Lama unghială este invadată de fungi pe partea ei ventrală, îşi modifică culoarea devenind galbenă, opacă şi se îngroaşă. În evoluție se produce o separare a lamei de patul unghial, lama se subție, devine boselată, ondulată, friabilă. Infecția se extinde spre baza unghiei. O invazie importantă poate duce la distrucția lamei unghiale.
- onicomicoza albă superficială: apar arii albe, bine delimitate, oriunde pe suprafața unghiilor de la picioare. Suprafața lamei unghiale devine rugoasă, neregulată şi friabilă. În evoluție o bună parte din suprafața unghiei poate fi atinsă.

- onicomicoza subunghială proximală: inițial apare o arie albă sau brun-gălbuie în partea proximală a lamei unghiale care poate progresa distal prinzând unghia în întregime. Fungii invadează partea ventrală a lamei unghiale din repliul periunghial proximal. Se întâlneşte frecvent în SIDA.
- onicomicoza endounghială (endonyx): este o nouă formă de invazie a lamei unghiale, când fungul penetrează keratina unghiei formându-se pete albe ca laptele, fără hiperkeratoză subunghială sau onicoliză. A fost descrisă în cazul *T. soudanense* şi *T. violaceum*.
- onicomicoza distrofică totală: unghia este prinsă în întregime, prezentând modificări distrofice importante. Este o formă evolutivă a acelora descrise anterior. Unghia se fisurează şi dispare lăsând un pat îngroşat, reținând debriuri keratozice unghiale.

  În sindromul de imunodeficiență câştigată infecția se extinde de sub repliul proximal ajungându-se la distrofie unghială totală.

Diagnosticul de laborator în tinea unguium

- examenul microscopic direct al fragmentelor de unghie după tratarea cu soluție de KOH 10-30% prin încălzire poate evidenția filamente septate, dar frecvent este negativ;
- examenul microscopic prin metode de colorare a fungilor în materialul unghial: calcofluor produce o fluorescență după expunere la UV; PAS (periodic acid-Schiff);
- cultura pe mediul Sabouraud; poate de asemenea să fie negativă;
- biopsia unghiei, dacă preparatele cu KOH şi cultura nu reuşesc să evidențieze microorganismul. Este necesară colorația PAS (periodic acid-Schiff), pentru a vizualiza hifele.
- examenul in vivo în microscopie confocală pentru evidențierea agentului fungic;
- tehnici de biologie moleculară bazate pe detectarea specifică a ADN-ului fungic: PCR (polymerase chain reaction), folosită în cazuri în care metodele convenționale nu detectează fungul;
- citometria de flux, este rezervată cercetării.

Diagnostic diferențial în tinea unguium

Tinea unguium trebuie să fie diferențiată de:

- onicomicoza candidozică, cu atingere proximală sau laterală, asociată cu paronichie. Apare o distrofie a unghiei, cu şanțuri transversale şi coloraţie galben-brună sau gri. Onicoliza este comună.
- psoriazisul, cu depresiuni punctate ale lamei unghiale şi semnul picăturilor de ulei la distanță de marginea liberă;
- eczema mâinilor, cu unghii striate transversal;
- lichenul plan, cu unghii cu depresiuni şi striații;

- sindromul Reiter, cu atingere periunghială (eritem, edem şi descuamaţie) şi îngroşarea, opacifierea lamei unghiale. Pustule subunghiale pot fi văzute. Onicoliza singulară este neuzuală. Atingerea cutanată include plăci psoriaziforme pe picioare. Balanita, atingeri articulare şi oculare sunt de asemenea prezente.
- eritrodermia, cu piele roşie, edematoasă şi exfoliere. Unghiile devin îngroşate şi pot cădea;
- scabia norvegiană, cu unghii îngroşate şi culoarea modificată;
- alte distrofii unghiale;
- leuconichiile.

Tratament în onicomicozele dermatofitice

- Terapia sistemică
  - griseofulvina, 10 mg/kg/zi, 6 luni pentru unghiile de la mâini, 12 luni pentru unghiile de la picioare; este eficientă în 30% din cazuri în onicomicoza unghiilor de la picioare şi 70% din cazuri în onicomicoza unghiilor de la mâini; rata recăderilor este mare;
  - ketoconazolul este eficient, dar folosirea acestuia este limitată de hepatotoxicitate. Are de asemenea o rată mare a recăderilor;
  - terbinafina, 250 mg/zi, 6 săptămâni pentru unghiile de la mâini şi 12 săptămâni pentru cele de la picioare, este eficientă, cu o rată scăzută a recăderilor;
  - itraconazolul, 400 mg/zi, 7 zile pe lună (pulsterapie), 2 luni pentru unghiile de la mâini şi 3 luni pentru cele de la picioare; rata recăderilor este scăzută;
  - fluconazolul, 150-300 mg/săptămână până la vindecare (≈ 30 săptămâni).
- Terapia topică:

  Unele metode de distrugere a lamei unghiei pot fi încercate pentru a înlătura fungii:
  - crema cu uree 40% sub pansament ocluziv;
  - avulsia unghiei sau înlăturarea zonelor infectate cu o freză.

  Unele preparate topice speciale pentru unghii pot fi eficiente în monoterapie, dacă matricea nu este atinsă, fiind atinsă sub 50% din unghie, distal şi puţine unghii (3-4 unghii):
  - soluţie tioconazol 28%, aplicată zilnic;
  - lac pentru unghii cu amorolfină 5%, aplicat o dată pe săptămână, timp de 6 luni;
  - lac pentru unghii cu ciclopiroxolamină 8%, aplicat zilnic, apoi spre sfârşitul tratamentului de 3 ori/ săptămână, timp de 6-12 luni.

- Terapia combinată

Pot fi asociate la terapia sistemică terapii topice. Astfel se obțin avantaje considerabile: spectru larg antifungic, activitate fungicidă crescută, suprimarea mutanților rezistenți, rata de vindecare crescută, tolerabilitatea mărită.

Din posibilele asocieri studiate sunt:

- griseofulvină oral asociată cu tioconazol soluție pentru unghii 28% topic, timp de 1 an;
- itraconazol oral şi ciclopirox lac pentru unghii 8%, timp de 3 luni;
- amorolfină lac pentru unghii 5% topic, în combinație cu griseofulvină, terbinafină, itraconazol sau fluconazol oral.

Eficiența crescută şi avantajele economice ale terapiilor combinate sunt un beneficiu pentru pacienți. Aceste tipuri de tratamente constituie management-ul modern în onicomicoze.

Infecții produse de Pityrosporum

- **Pitiriazis versicolor (Tinea versicolor, Tinea flavea)**

Epidemiologie

Pitiriazisul versicolor este o infecție cronică a pielii favorizată de factori care determină trecerea în starea micelială a *Pityrosporum*: căldura şi umiditatea mediului înconjurător, hipersecreția sudorală, imunosupresia, boala Cushing, stările de malnutriție, predispoziția genetică.

Tablou clinic

Sunt evidențiate două forme clinice după aspectul leziunilor: forma hiperpigmentată şi forma hipopigmentată/ depigmentată (pitiriazis versicolor alba).

Forma hiperpigmentată se prezintă, la pacienții cu pielea deschisă la culoare, prin macule roz sau brun-deschis, rotunjite sau ovalare, cu diametre de la câțiva milimetrii la plăci şi placarde întinse, geografice, rezultate prin confluare. Gratajul cu unghia sau de preferat cu o chiuretă, evidențiază scuama fină pitiriaziformă. La persoanele cu pielea mai închisă la culoare maculele sunt brun închis, mai bine evidențiate.

Pitiriazis versicolor alba este caracterizat prin macule hipopigmentate sau acromice, care adesea urmează leziunilor hipercrome, spontan sau după expunerea la ultraviolete. Multe cazuri de pitiriazis versicolor alba nu prezintă însă inițial macule hiperpigmentate. Această formă clinică este întâlnită la 72% din copiii cu pitiriazis versicolor, deşi boala este mult mai rară la copil decât la adult.

Pitiriazisul versicolor este mai frecvent localizat pe trunchi, gât, la rădăcina membrelor, putându-se extinde spre scalp, organele genitale externe, mai rar la nivelul feței. Forma inversă este localizată predominent în zona pliurilor (axile, stinghii). Localizarea areolară şi periareolară este de

asemenea semnalată, legată de prezența a numeroase glande sebacee în această zonă la pacientele respective.

Diagnostic de laborator

- examenul microscopic direct al scuamelor după tratarea cu soluție de KOH 10% confirmă diagnosticul prin evidențierea elementelor levurice rotunjite, grupate în ciorchine şi a unor filamente scurte, septate;
- cultura pe un mediu bogat în lipide este de valoare redusă pentru diagnostic, *Pityrosporum* fiind un membru al florei cutanate normale;
- examenul cu lampa Wood evidențiază o fluorescență gălbuie a leziunilor;
- examenul histologic, cu hiperkeratoză, parakeratoză, uşoară acantoză, un infiltrat inflamator limfocitar uşor în dermul superficial şi perivascular şi prezența *Pityrosporum* predominent în zona superioară a stratului cornos, nu este obişnuit necesar. În microscopie electronică este vizibilă invadarea între keratinocite a agentului fungic, prezența de melanosomi anormali, de mărime crescută.

  În pitiriazisul versicolor alba infiltratul inflamator este mai puțin marcat. Numărul de melanocite în zonele depigmentate este similar cu acela din pielea normală, reacția DOPA este obişnuit pozitivă, dar melanocitele sunt morfologic modificate (aspect confirmat în ME), iar densitatea pigmentului în melanocite este scăzută. Numărul de melanosomi din keratinocitele stratului spinos este semnificativ scăzut, aceştia fiind mici şi formând agregate.

  Depigmentarea a fost explicată inițial prin efectul de filtrare a luminii de către scuame şi stratul de fungi, apoi prin efectul citotoxic pe melanocite a acizilor dicarboxilici (în particular acidul azelaic) produşi de Pityrosporum. Studii recente au evidențiat însă acțiunea unor compuşi indolici, din metabolismul triptofanului, produşi de agentul fungic, ca malassezina, pityriacitrina (de culoare galbenă), pityrialactona, care ar interacționa cu sinteza melaninei, determinând hipocromia cu tentă gălbuie, decât albă pură ca în vitiligo.

Diagnostic diferențial

- vitiligo, cu plăci acromice, fără scuame;
- dermatita seboreică a trunchiului, cu plăci eritematoase şi scuame gălbui grăsoase, presternal şi interscapular;

- pitiriazis rozat, inițial cu o placă rotundă sau ovalară, eritematoasă, cu scuamă periferică; în evoluție apar alte plăci similare dar mai mici, pe trunchi;
- pitiriazis alba, cu plăci eritematoase şi acromice, cu scuame fine, obişnuit localizat pe față, dar de asemenea pe trunchi, brațe;
- tinea corporis, cu plăci rotunde sau policiclice, cu marginea activă eritematoasă şi veziculoasă şi centrul mai palid, cu scuame fine;
- rozeola sifilitică, cu macule mici eritematoase, fără scuame, localizate pe trunchi şi în partea superioară a membrelor;
- eritrasma, cu tinea versicolor inversă: plăci brune, bine delimitate, cu scuame fine, localizate la pliuri.

Tratament

- Terapia topică
  - sulfura de seleniu (loțiune, şampon), zilnic timp de 2 săptămâni, apoi o dată sau de 2 ori pe lună; este iritantă;
  - compuşi imidazolici (loțiune, cremă, şampon), zilnic timp de 3 săptămâni, apoi o dată / săptămână, 7-10 săptămâni, pentru a preveni recăderile;
  - compuşi triazolici, zilnic timp de 3 săptămâni, apoi o dată pe săptămână, 7-10 săptămâni, pentru prevenirea recidivelor;
  - alilamine, zilnic timp de 3 săptămâni, apoi intermitent, ca terapie supresivă de lungă durată;
  - ciclopiroxolamina (o hidroxipiridonă), după aceeaşi schemă;
  - tolnaftatul şi tolciclatul, membri ai grupului thiocarbamat, după aceeaşi schemă;
  - propilenglicolul 50% în apă, după aceeaşi schemă.
- Terapia sistemică este necesară în cazurile extinse, rezistente la tratamentul topic. Pot fi administrate:
  - ketoconazolul: 200 mg/zi, peste 10 zile sau 400 mg/lună;
  - itraconazolul: 200 mg/zi, 7 zile sau 100 mg/zi, 2 săptămâni;
  - fluconazolul: 50 mg/zi, 2 săptămâni sau 200 mg, o singură doză, repetată la 2 săptămâni.
- Profilaxie

  Tratamentul de întreținere cu preparate topice previne recidivele.

  Tratamentul sistemic cu ketoconazol 400 mg, o dată pe lună sau 200 mg/zi, 3 zile consecutiv pe lună sau itraconazol 400 mg, o dată pe lună, 6 luni consecutiv, este recomandat la pacienții cu recurențe frecvente.

Alte manifestări produse de Pityrosporum sunt:

- **Foliculita pitirosporică**
- **Dermatita seboreică**

- **Foliculita pitirosporică:** apare la adulți tineri şi adolescenți de sex masculin.

Leziunile cutanate sunt papule pruriginoase şi pustule diseminate pe spate, umeri, cu extensie pe brațe, antebrațe, față, scalp, gambe. Apar după expunerea la soare.

Histologic se constată Pityrosporum în foliculii piloşi şi infiltrat inflamator. La persoanele sănătoase Pityrosporum colonizează doar orificiile foliculare.

Patofiziologia manifestării nu este precizată.

Tratamentul este topic cu antifungice.

- **Dermatita seboreică** este o afecțiune inflamatorie cronică caracterizată prin leziuni eritemato-scuamoase în plăci, de mărimi şi forme variabile, cu scuame gălbui, grăsoase. Localizările de predilecție sunt scalpul (frontal), fruntea, sprâncenele şi zona intersprâncenară, pleoapele, genele (blefarită marginală), pliurile nazo-labiale, buza superioară, urechile, zona presternală, regiunea interscapulară, axilele, ombilicul, stinghiile, zona gluteală. Pruritul este moderat sau absent.

Incidența dermatitei seboreice este mare în cursul infecției cu virusul imunodeficienței umane. De asemenea poate fi asociată cu diabetul, boala Parkinson, epilepsia, obezitatea, tratamentul cu neuroleptice ş.a.

Etiologia nu este complet elucidată. *Pityrosporum ovale* este prezent în număr mare în leziunile de dermatită seboreică a scalpului, intervenția acestuia în producerea bolii fiind discutată.

Tratamentul topic cu antifungice care acționează asupra *Pityrosporum* s-a dovedit eficient.

Candidozele cutaneo-mucoase

Patofiziologie

Din speciile genului *Candida*, *Candida albicans* este cel mai frecvent implicată în patologia umană.

Candida albicans este un saprofit care colonizează unele suprafețe mucoase (orofaringele, tractul gastrointestinal, vaginul). Dezvoltarea bolii este dependentă de interacțiunea complexă dintre microorganism şi gazdă.

Unii factori predispun la infecțiile candidozice:

- fiziologici: vârstele extreme, sarcina, menstrele;
- mecanici şi fizici: traumatismele pielii şi mucoaselor (favorizează accesul spre țesuturile profunde, invazia vasculară şi diseminarea), ocluzia locală şi macerarea cronică, expunerea la apă, umiditate, solul umed, arsurile ş.a.;
- nutriționali;

- boli sistemice: diabet zaharat, alte endocrinopatii, neoplazii, stări de imunodeficiență, în particular sindromul de imunodeficiență câştigată (virtual 100% din pacienții cu SIDA dezvoltă candidoză orofaringiană) ş.a.;
- cauze iatrogene: corticosteroizii, alți agenți imunosupresivi, antibioticele, contraceptivele orale, tranchilizantele, folosirea cateterelor intravenoase, dializa peritoneală, manevrele pe tractul urinar ş.a.

Patogenicitatea microorganismului este influențată de unii factori:

- specia: abilitatea de a iniția infecția cutanată variază cu specia;
- capacitatea de aderență a Candidei la celulele epiteliale şi invazia care urmează;
- mecanismul invaziei implică elaborarea unor enzime keratolitice, fosfolipaze sau enzime proteolitice specifice speciei;
- mannan-ul, polizaharid din peretele celulei de Candida şi alți produşi ai peretelui celular, interferează cu mecanismele de apărare ale gazdei.

Mecanismele de apărare ale gazdei sunt factori neimunologici şi imunologici:

- factorii neimunologici: integritatea stratului cornos şi descuamarea, opsonizarea şi fagocitoza prin PMN şi macrofage ş.a.;
- factorii imunologici: imunitatea umorală şi imunitatea mediată celular ş.a.

Manifestări clinice
Atingeri mucoase

Candidoza bucală

Forme clinice:

- candidoza pseudomembranoasă acută (muguet) este frecventă la nou născuți (în special prematuri) şi la persoanele în vârstă. Diabetul, neoplaziile, stările de imunodeficiență sunt de asemenea factori favorizanți.

  Sunt zone mici, bine conturate, de depozit alb-cremos oriunde la nivelul mucoasei bucale, care pot conflua într-o pseudomembrană continuă, în special pe fața dorsală a limbii. Când depozitul este detaşat rămâne o zonă eritematoasă sau erozivă. În cazuri severe apar ulcerații, zone de necroză. Pseudomembrana este formată din celule epiteliale descuamate, leucocite, fibrină, elemente fungice şi debriuri alimentare;
- candidoza atrofică acută: este frecvent asociată cu antibioterapia cu spectru larg, corticoterapia sistemică, locală, prin inhalare. Poate urma formei pseudomembranoase acute sau se poate

întâlni de novo. Limba este întotdeauna serios afectată, cu zone atrofice depapilate, cu formare minimă de pseudomembrană. Durerea este prezentă;

- candidoza atrofică cronică: este frecventă la purtătorii de proteze dentare (în special femei, cu vârsta peste 65 ani). Mucoasa palatului şi obrajilor este lucioasă şi atrofică, cu eritem şi în unele zone edem. Această formă este uzual lipsită de simptomatologie subiectivă sau sunt simptome uşoare. Întotdeauna este asociată o cheilită angulară. Candida poate fi pusă mai frecvent în evidență pe suprafața protezei decât pe mucoasă.
- candidoza cronică hiperplazică (leucoplazia candidozică): sunt plăci translucide sau albe, dure, neregulate, aderente, uşor proeminente pe mucoasa bucală sau limbă, cu eritem în jur. Sunt prezente simptome moderate (senzație de durere, asprime la atingere);
- glosita romboidă mediană: este caracterizată printr-o zonă mai mult sau mai puțin romboidală pe suprafața dorsală a limbii, de atrofie a papilelor;
- limba neagră piloasă: este caracterizată prin papile filiforme hipertrofiate de culoare neagră (prin oxidarea keratinei în contact cu aerul) pe dosul limbii. Candida invadează probabil secundar;
- cheilosis candidozic (cheilita angulară candidozică, perlèche candidozic): manifestarea este favorizată de sugerea buzelor, căderea feței în porțiunea inferioară, datorată lipsei dinților sau unor proteze neadecvate. Este întotdeauna asociată cu o candidoză atrofică cronică. Se manifestă prin eritem, macerare şi fisuri la comisurile labiale, cu extensie în pliurile faciale;
- cheilita candidozică: este o inflamație a buzelor, cu modificări eritematoase, erozive sau granulare şi depozit alb-cremos pe partea mucoasă.

Diagnostic diferențial în candidoza bucală

- alte stomatite şi glosite: infecțioase, induse de medicamente, alergice, prin deficiențe (de fier, acid folic, vitamină B12, alte vitamine din grupa B etc.), în boli hematologice ş.a. Clinic pot fi remarcate eritem, edem, eroziuni, câteodată formarea de pseudomembrană etc.;
- lichenul plan al mucoasei bucale, cu leziuni reticulare, albe, câteodată eroziuni ale mucoasei bucale şi linguale;
- leucoplaziile de alte cauze (fumat, alte iritații cronice, sifilis tardiv etc.). Sunt de asemenea plăci albe care nu pot fi detaşate cu uşurință;
- leucoplazia piloasă orală, cu leziuni ondulate sau cu aparența firelor de păr albe, dispuse vertical pe părțile laterale ale limbii, mai rar pe alte zone ale mucoasei bucale. Este remarcată la

pacienții infectați cu virusul imunodeficienței umane, rar la transplantați;
- limba geografică: este o manifestare inflamatorie benignă a limbii cu zone depapilate, eritematoase, ca nişte hărți, aspectul schimbându-se mereu;
- cheilita angulară streptococică, cu eritem, edem, exudație, fisuri şi cruste gălbui la comisurile labiale;
- cheilita actinică, cu eritem, edem, uscăciune, scuame şi fisuri ale buzei inferioare.

Candidoza genitală

- **Candidoza vaginală şi vulvovaginală:** este frecventă în timpul sarcinii, prevalentă în perioada premenstruală, frecventă la femeia activă sexual. Poate fi întâlnită în copilărie sau la persoanele în vârstă. Diabetul, contraceptivele orale, tulburările ciclului menstrual, hiperfoliculinemia, scăderea pH-ului vaginal, iritațiile vaginale repetate, administrarea de antibiotice, metronidazol etc. sunt factorii favorizanți.

Clinic apare o scurgere vaginală alb-cremoasă sau grunjoasă, consistentă, prurit şi durere. Mucoasa vaginală prezintă depozite albe înconjurate de eritem şi edem, este erodată sau chiar ulcerată. Uneori este uscată, eritematoasă. Manifestările se pot extinde la vulvă, perineu, pliurile inghino-crurale şi interfesier, însoțindu-se de prurit intens şi lichenificare.

În cazurile cronice mucoasa vaginală este lucioasă, atrofică. Se asociază durere, dispareunie.

- **Balanita şi balanopostita candidozică**

Factorii favorizanți sunt: candidoza vulvo-vaginală a partenerei sexuale, diabetul, stările de imunodeficiență.

Aspecte clinice:
- tipul comun: eritem, papule sau papulo-pustule pe gland şi şanțul balano-prepuțial, care lasă după deschidere eroziuni cu un coleret scuamos. Se poate forma o pseudomembrană alb-cremoasă. Pruritul şi arsura sunt prezente. Manifestările se pot extinde spre scrot şi în regiunile inghinale;
- forma severă: o balanită edematoasă şi ulcerativă poate fi întâlnită la diabetici şi pacienții imunodeprimați.

- **Candidoza conjugală**: este starea în care ambii parteneri sexuali au o candidoză genitală. Femeia mai mult sau mai puțin asimptomatică este situația frecventă.

Diagnostic diferențial în candidoza genitală

Candidoza vulvo-vaginală trebuie să fie diferențiată de:
- infecția gonococică: la fetițe este un eritem şi edem al vulvei, scurgere vaginală galben-verzuie abundentă, prurit. La femeie

semnele infecției pot fi reduse sau absente, obişnuit cu inflamația uretrei, glandelor periuretrale şi Bartholin, cervixului şi rectului;

- vaginita cu *Gardnerella vaginalis*, cu scurgere gri asociată cu un miros de peşte. Iritația vulvei este uşoară sau absentă. Această vaginită nespecifică este datorată unei interacțiuni complexe între Gardnerella şi specii anaerobe de bacterii;
- infecția cu *Trichomonas vaginalis*, cu scurgere apoasă gri-verzuie, urât mirositoare. Mucoasa vaginală este congestivă, cu peteşii difuze. Pruritul este mai puțin sever decât în infecția cu Candida;
- infecția cu *Chlamydia trachomatis* a mucoasei endocervicale, cu scurgere mucopurulentă, ocazional sanghinolentă;
- dermatoze afectând vulva: eczemă, psoriazis, lichen plan, lichen simplex chronicus, lichen sclerosus etc.

  Eczema vulvei cu eritem, edem, vezicule, apoi eroziuni, exudație şi cruste pe partea externă a labia majora este frecvent o dermatită de contact alergică. Pruritul este intens.

  Psoriazisul are plăci eritemato-scuamoase pe partea cutanată a labiei; pe partea mucoasă este prezent numai eritemul.

  Lichenul plan se prezintă cu striuri albe delicate, ca o rețea, pe mucoasa vulvară, uneori cu eroziuni şi descuamarea mucoasei vaginale (vaginită descuamativă).

  Lichenul simplu cronic al vulvei: pe partea mucoasă zona afectată este îngroşată, de culoare gri-albă. Pe partea externă este o placă rău delimitată de lichenificare. Pruritul este important.

  Lichen sclerosus, cu leziuni atrofice ale pielii, alb-sidefii sau violacei deschise şi mucoasa palidă, atrofică, cu eroziuni şi fisuri, este esențialmente o boală a femeii.

Balanopostita candidozică trebuie să fie diferențiată de:

- herpesul simplu genital, cu vezicule grupate în buchet, pe bază eritematoasă, care se rup rapid pentru a forma eroziuni policiclice, cu baza moale, dureroase; vindecarea este uzual în 3 săptămâni în infecția primară şi în 7-10 zile în atacurile recurente;
- balanita bacteriană, cu eritem, edem, exudație, scurgere purulentă cremoasă din şanțul balano-prepuțial; fimoza este o complicație comună; o mare varietate de agenți microbieni este găsită la cultură;
- balanita trichomonasică este o balanită superficială sau erozivă, cu sau fără uretrită. Fimoza se poate întâlni;
- balanita produsă de *Mycoplasma* poate acompania uretrita; este o formă iritativă, cu eritem al glandului, şanțului balano-prepuțial şi suprafeței interne a prepuțului;
- infecția cu *Chlamydia* produce de asemenea o balanită iritativă asociată cu uretrită sau proctită (la homosexuali);

- lichen sclerosus, cu macule alb-sidefii sau plăci confluente pe gland; orificiul meatal şi mucoasa perimeatală pot fi albe, atrofice, determinând dificultate la micțiune în alte cazuri. Modificările pot, la alți pacienți, să atingă preferențial aria prepuțului, cu stenoză progresivă şi eventual fimoză;
- eritroplazia este o placă bine definită, roşie, lucioasă şi catifelată, uşor proeminentă, cu baza moale, a glandului; eroziuni pot apare mai târziu. Este o boală Bowen a mucoasei;
- eroziunile după bule în pemfigusul vulgar, pemfigoidul bulos, pemfigoidul benign al mucoaselor, reacțiile fixe medicamentoase, eritemul multiform etc., sunt obişnuit asociate cu manifestări tipice cutanate;
- dermatozele afectând penisul: eczema, psoriazisul, lichenul plan etc.

Atingeri cutanate

Localizate

- **Intertrigo candidozic** este infecția pliurilor produsă de Candida. Factorii favorizanți sunt obezitatea, îmbrăcămintea impermeabilă, diabetul zaharat, factorii ocupaționali etc.

Aspecte clinice: sunt prezente eritemul, macerarea în fundul pliului şi pustule la periferie. După deschiderea pustulelor rămân eroziuni cu un coleret de descuamație. Pot apare pustule satelite la distanță, iar în cazuri severe se dezvoltă ulcerații. Durerea şi pruritul sunt obişnuit prezente.

Localizările comune sunt în spațiile interdigitale de la mâini şi de la picioare, crural, submamar, gluteal, axilar, pliurile paniculului abdominal.

Dermatita de scutece este o variantă a intertrigoului la sugari. Eritemul debutează frecvent perianal şi se extinde inghinal, pe fese şi pe fața internă a coapsei. În pliul crural infecția este mai activă cu leziuni satelite la periferie.

Diagnostic diferențial:

- tinea pliurilor, cu plăci eritematoase, cu margini active, bine definite. La periferie sunt vezicule sau pustule şi centrul este palid, scuamos. Pruritul este prezent;
- eczema pliurilor, cu plăci eritematoase şi edematoase, cu vezicule. După ruperea veziculelor rămân eroziuni cu exudație, iar prin uscarea serozității rezultă cruste. Pruritul este intens;
- intertrigo bacterian, cu eritem, bule la periferie după deschiderea cărora apar eroziuni şi exudație. În fundul pliului este obişnuit prezentă o fisură. Prin uscarea serozității se formează cruste gălbui. Localizările comune sunt retroauricular, genitocrural, submamar;
- psoriazisul flexural (inversat), cu leziuni eritematose, discret scuamoase în pliuri (axilar, inghinal, submamar etc.);

- eritrasma, cu plăci brune, neregulate, bine delimitate ale pliurilor (inghinal, axilar, interfesier, submamar, interdigital la picioare), cu scuame fine. La examenul cu lampa Wood apare o fluorescență roşu-coral.

- **Paronichia (perionixisul)** este o infecție a zonei periunghiale favorizată de factori ocupaționali (contactul prelungit al mâinilor cu apa), diabet, fenomene Raynaud ş.a.

Aspecte clinice: sunt prezente eritemul, tumefierea dureroasă şi scuamele la nivelul pliurilor periunghiale, dispariția cuticulei şi detaşarea repliului periunghial de pe suprafața dorsală a lamei unghiale. Prin apăsare în zona periunghială poate fi exprimată de sub repliu o cantitate mică de puroi albicios. În infecțiile cronice țesutul periunghial devine infiltrat, îngroşat, galben-brun, cronic inflamat. Unul sau mai multe degete por fi afectate.

Diagnostic diferențial:

- paronichia stafilococică, cu eritem, tumefiere şi durere, cu evoluție spre supurație;
- psoriazisul zonei periunghiale, cu eritem şi descuamație;
- eczema zonei periunghiale, cu eritem, edem, vezicule, exudație, apoi cruste şi scuame; pruritul este prezent;
- infecția cu *Tunga penetrans* (puricele de nisip), cu inflamație subunghială.

- **Onicomicoza candidozică**

Aspecte clinice: principala formă este cea subunghială proximală, cu şanțuri transversale ale lamei unghiale şi modificarea culorii spre gălbui-maroniu sau verzui. Este asociată obişnuit paronichiei. Onicoliza este frecventă şi distrugerea completă a lamei este remarcată la unii pacienți cu candidoză mucocutanată cronică.

Diagnostic diferențial:

- tinea unguium este o onicomicoză obişnuit distală subunghială;
- psoriazisul unghiei, cu depresiuni punctiforme ale lamei şi semnul „picăturii de ulei" la distanță de marginea liberă;
- onixisul stafilococic, cu supurație, onicoliză şi eliminarea puroiului.

- **Foliculita candidozică**: este o erupție eritemato-papulo-pustuloasă perifoliculară, cu localizare comună în zona periorală.

- **Otita externă candidozică**: este atingerea conductului auditiv extern, cu eritem, descuamare şi macerare în fundul pliului.

Diseminate

- **Candidoza cutanată congenitală**: este infecția pielii prezentă de la naştere sau la scurt timp după, câştigată in utero. A fost raportată după amniocenteză sau după dispozitive contraceptive intrauterine.

Aspect clinic: inițial apar macule eritematoase care progresează spre papulo-vezicule şi pustule, care se rup, se usucă şi apoi se descuamează lăsând o scuamă ca un guleraş. Extremitatea cefalică, gâtul, trunchiul şi membrele sunt difuz afectate, uneori palmele şi tălpile. Cavitatea bucală şi zona perineo-genitală nu sunt interesate. Febra şi alte simptome generale nu sunt prezente.

Evoluția este uzual benignă, cu excepția unor copii cu greutate scăzută la naştere sau insuficiență respiratorie concomitentă, la care pot apare atingeri sistemice.

Diagnosticul diferențial include: sifilisul prenatal, miliaria, melanoza pustuloasă tranzitorie a nou născutului, eritemul toxic al nou născutului, eritrodermia ihtioziformă congenitală ş.a.

- **Candidoza diseminată**: apare în septicemia cu Candida, când apărarea gazdei este compromisă.

Aspecte clinice

Leziunile cutanate debutează ca macule eritematoase şi progresează spre papulonoduli care tind să devină hemoragici la pacienții cu trombocitopenie asociată. Pot fi numeroşi sau puțini, uzual localizați pe trunchi şi membre. Febra şi mialgiile sunt asociate. Leziuni necrotice amintind ecthyma gangrenosum, ca şi abcese profunde pot fi întâlnite.

Candidoze muco-cutanate cronice (CMCC)

Sunt un grup de sindroame caracterizate prin infecții superficiale cronice produse de Candida, interesând pielea, unghiile şi orofaringele. Pot fi familiale sau sporadice, cu debut adesea înainte de vârsta de 6 ani. În multe cazuri sunt anomalii specifice ale imunității mediate celular. În altele defectul imunologic este global.

Manifestările clinice incluse în această grupă sunt: candidoza bucală cronică, candidoza cronică cu endocrinopatii, candidoza cronică fără endocrinopatii, candidoza cronică localizată, candidoza cronică difuză, candidoza cronică asociată cu timom etc.

- **Candidoza bucală cronică**: sunt atingeri ale mucoasei bucale şi perleş, fără manifestări cutanate sau unghiale. Este întâlnită la femei, putând fi în legătură cu o proteză dentară, carențe diverse, neoplazii.
- **Candidoza cronică cu endocrinopatii**: este întâlnită la copii, în special la fetițe, fiind atingeri ale cavității bucale, pielii şi unghiilor. Evoluează pe un teren discrinic moştenit autosomal recesiv (hipoadrenalism,

hipotiroidism, hipoparatiroidism, insuficiență gonadică, poliendocrinopatii). Pot fi asociate alopecia totalis, tiroidită, vitiligo, hepatită cronică, anemie pernicioasă, diabet, malabsorbție etc.

- **Candidoza cronică fără endocrinopatii**: este întâlnită la copii, fiind atingeri mucoase şi ale unghiilor, mai puțin frecvent ale pielii. Predispoziția este transmisă autosomal recesiv sau dominant. Se pot asocia blefarită, esofagită, laringită, dermatofitoze, căderea dinților, infecții virale recurente.
- **Candidoza cronică localizată**: este întâlnită la copii. Sunt atingeri ale mucoaselor, pielii şi / sau unghiilor. Endocrinopatiile sunt ocazional asociate. Se asociază infecții pulmonare, esofagită, leziuni cutanate hiperkeratozice, granulom candidozic.
- **Candidoza cronică difuză**: este întâlnită la copii, transmiterea fiind autosomal recesivă. Sunt atingeri întinse ale mucoaselor, pielii şi unghiilor. Leziunile cutanate sunt eritematoase, serpiginoase. Poate fi remarcată de asemenea la adolescenți, leziunile mucoaselor, pielii şi unghiilor fiind extinse, manifestările fiind legate de cure frecvente de antibiotice.
- **Candidoza cronică cu timom**: este întâlnită la adulți, peste 30 ani. Sunt atingeri ale mucoaselor, unghiilor şi pielii. Se asociază timom, myasthenia gravis, anemie aplastică, neutropenie, hipogamaglobulinemie.

Caractere generale ale candidozelor muco-cutanate cronice

- pot fi familiale sau sporadice;
- evoluția la copil dinainte de vârsta de 3 ani;
- la atingerea bucală se asociază cheilită sau perleş, fisuri ale buzelor, paronichie şi onixis, vulvovaginită, atingeri cutanate: hiperkeratozice, granulomatoase (granulom candidozic), pe față, pleoape, scalp, zonele acrale, eritematoase, brun descuamative etc.;
- asocierea cu infecții dermatofitice ale pielii;
- alte atingeri asociate: esofagită, laringită, endocrinopatii, diabet zaharat, vitiligo, deficiență de fier, hepatită cronică, anemie pernicioasă, alopecia totalis, displazii dentare, keratoconjunctivită, fibroză pulmonară, infecții recurente piococice, virale sau cu alți fungi, sindrom KID (keratită, ihtioză şi surditate), timom (la adulți), malabsorbție ş.a.

Diagnostic diferențial în CMC: infecții dermatofitice, piodermite, acrodermatită enteropatică, leziuni produse de halogeni ş.a.

Candididele

Sunt manifestări alergice secundare infecției candidozice.

Au fost descrise variate manifestări clinice: urticarie, eritem inelar, prurit generalizat, pustuloză palmoplantară ş.a.

Diagnostic de laborator în candidozele cutaneo-mucoase

Din mai mult de 80 specii ale genului Candida aproximativ 10 sunt capabile să producă manifestări clinice la om şi la animal.

Din cauza ubicuității acestor levuri în natură şi a faptului că ele colonizează tranzitoriu pielea şi anexele şi sunt saprofiți constanți ai mucoaselor, diagnosticul clinic de candidoză trebuie să fie confirmat prin teste de laborator.

Din metodele pentru diagnosticul de laborator sunt:

- examenul microscopic direct al produselor patologice care poate evidenția levuri ovale înmugurite, grupate în ciorchine, formarea de pseudomiceliu şi miceliu adevărat. Este necesară estimarea densității populației levurice pe ariile unde Candida este normal prezentă (membranele mucoase);
- cultura pe mediul Sabouraud evidențiază colonii albe, netede, unele cu extensii „în picior", evocatoare pentru *C. albicans*;
- testul de filamentare în ser pentru identificarea *Candida albicans* (formarea în ser, după incubare, de tubi germinativi);
- examenul histologic şi cultura din fragmentul biopsic cu evidențierea Candidei (în candidoza sistemică);
- examene serologice pentru evidențierea anticorpilor specifici (în candidoza sistemică);
- tehnici de detectare a antigenelor circulante din Candida (ex. mannanul) sau a unor produşi metabolici (ex. arabinitolul), în candidoza sistemică;
- antifungigrama;
- investigații privind factorii favorizanți: imunologice (imunitatea mediată celular şi humorală), dozări hormonale, serologia pentru infecția HIV etc.

Tratamentul candidozelor mucocutanate

- Terapia sistemică
  - amfotericina B (Amfotericin B®), antibiotic heptaenic, este fungistatică şi fungicidă în administrare intravenoasă sau orală. În cazul infuziei intravenoase se înregistrează însă efecte secundare serioase: febră, hipotensiune, grețuri, vărsături, bronhospasm, redoare, tinitus, hipokaliemie, toxicitate hepatică şi renală, anemie etc.

    Noile forme lipidice de Amfotericină B, la dispoziție actualmente, sunt mai puțin toxice. Formulările liposomale ca AmBisone au o activitate anfungică in vitro de 4-8 ori mai scăzută.

    Amfotericina B este rezervată tratamentului candidozei sistemice;

- flucitozina (Ancotil®), un analog sintetic de citozină, care este convertit în organism la 5-fluorouracil, este fungistatică şi fungicidă, bine tolerată oral, efectele secundare fiind reduse (tulburări digestive, erupţii cutanate, modificări hematologice, perturbări hepatice). Este folosită în candidoze diseminate, granulom candidozic. Rezistența în cursul tratamentului apare obişnuit;
- imidazolii: ketoconazolul (Kefungin®, Nizoral®) este un agent fungicid cu administrare orală. Hepatotoxicitatea poate fi un efect secundar sever;
- triazolii: fluconazol (Diflucan®, Fungolon®, Mycosyst®, Mycomax®), itraconazol (Orungal®), voriconazol, posaconazol sunt agenți fungicizi, cu administrare orală, bine tolerați;
- alilaminele: terbinafina (Lamisil®, Terbinafine®, Terbisil®), butenafina sunt de asemenea agenți fungicizi, cu administrare orală, cu toleranță bună;
- natamicina (Pimafucin®), un antibiotic polienic, este fungistatic şi fungicid, cu administrare orală, bine tolerat.

Doza zilnică uzuală şi durata tratamentului variază cu tipul manifestării. În cazurile acute, 10-14 zile pot fi suficiente, dar în candidoze cronice mai multe luni sunt necesare.

- Terapia topică
  - nistatinul (antibiotic polienic), cu absorbție gastrointestinală limitată: soluție, cremă, ovule;
  - natamicina (Pimafucin®, Pimafucort®): soluție, cremă;
  - imidazolii: clotrimazol, econazol, isoconazol (Travogen®, Travocort®), ketoconazol (Kefungin®, Nizoral®), fenticonazol (Lomexin®), bifonazol (Biazol®), croconazol ş.a.: soluție, cremă, ovule.

    Fenticonazolul nitrat (Lomexin®) este singurul azol care blochează sinteza şi secreția proteinazelor acide, factor important de virulență al *Candidei albicans*.

    Lomexin® cremă 2%, o aplicație zilnică, persistă în piele până la 72 ore.

    Lomexin® 600 este o capsulă vaginală gelatinoasă, moale, care acționează uniform pe suprafața membranei mucoase la un pH acid; este prezent în secreția vaginală în concentrație activă până la 4 zile de la administrare.
  - triazolii: terconazol cremă;
  - alilaminele (naftifina, terbinafina): soluție, cremă;
  - ciclopiroxolamina: soluție, cremă, preparate vaginale.

♦ **Unele micoze profunde (micoze subcutanate)**

- **Actinomicoza:** este o infecție bacteriană, cu localizare cel mai adesea cervico-facială, cu manifestări clinice similare acelora din micozele subcutanate, ceea ce a determinat includerea în această grupă.

Etiologie: agentul etiologic este cel mai adesea *Actinomyces israelii*, un comensal al amigdalelor şi cariilor dentare la om. Este o bacterie anaerobă gram-pozitivă. Rar este produsă de *Actinomyces bovis*, *Actinomyces naeslundii* sau *Actinomyces viscosus*.

Infecția este endogenă, prin implantarea în țesuturile profunde a agentului etiologic, după o extracție dentară, fractură etc.

Epidemiologie: actinomicoza este răspândită în întreaga lume, fiind mai frecventă la bărbați şi în mediul rural. Nu se transmite de la o persoană la alta şi nici de la animale.

Aspecte clinice

- actinomicoza cervicofacială: începe cu un nodul roşu, indurat pe obraz sau în regiunea submaxilară, cu evoluție spre supurație şi fistulizare, eliminându-se un puroi grunjos cu granule alb-gălbui, ca sulful. În evoluția manifestării apar alți noduli, care confluiază, multiple fistule şi cicatrici. Leziunile se pot extinde la muşchi, oase (periostită, osteomielită), orbită, creier;
- actinomicoza toracică simulează o tuberculoză activă, cu tuse productivă, hemoptizie, dureri toracice de tip pleuritic, transpirații nocturne, scădere în greutate. Leziunea cutanată este un traiect fistulos de drenare sau un abces subcutanat, peretele toracic fiind secundar afectat. Radiografia toracică arată un infiltrat dens, îngroşare pleurală şi ocazional mediastinită;
- forma abdominală se manifestă ca o masă abdominală, ocazional un abces al psoasului. Poate fi întâlnită extensia la ficat, ovare, rinichi, vezică urinară, coloană. Atingerea cutanată este un traiect fistulos sau un abces subcutanat. Simptomele constituționale (febră, anorexie, transpirații nocturne, scădere în greutate, oboseală) pot fi prezente;
- actinomicoza primară cutanată, cu noduli subcutanați uzual pe pielea expusă, care se extind lent, se ramolesc şi se deschid formând traiecte fistuloase. Ganglionii limfatici regionali pot fi afectați;
- actinomicoza pelvină este asociată cu folosirea de dispozitive contraceptive intrauterine. Pielea nu este afectată.

Diagnostic diferențial: gomele tuberculoase şi sifilitice, alte micoze subcutanate, abcese produse de germeni piogeni, metastaze ganglionare de la un neoplasm de vecinătate, limfosarcomul, fistulele dentare ş.a.

Diagnostic de laborator

- examenul microscopic al granulelor (colorație Gram) poate evidenția forme bacilare subțiri şi hife elongate cu ramificare ocazională, gram-pozitive;
- cultura pe medii îmbogățite în anaerobioză, la 37^0 C evidențiază după 5-6 zile, colonii nodulare albe, fin pufoase;
- examenul histologic din biopsia cutanată pune în evidență un proces granulomatos profund, infiltratul conținând celule epitelioide, plasmocite, celule gigante. Sunt de asemenea abcese profunde şi traiecte fistuloase. Microorganismul este prezent, de aspect filamentos;
- testele de patogenicitate la animale (hamster).

Tratament

- antibioterapie şi chimioterapie antimicrobiană: Penicilină G, 10-20 milioane U.I. intravenos/ 24 ore, 4 săptămâni, urmată de fenoximetilpenicilină per os, 4-6 g/zi, până la vindecarea completă a leziunilor; alte medicații efective: ampicilină, eritromicină, tetracicline, ceftriaxonă, clindamicină, sulfonamide ş.a.
- excizia chirurgicală a țesutului devitalizat, incizia şi drenajul abceselor.

Prognostic

Actinomicoza cervicofacială răspunde uzual bine la tratament, ajungându-se la vindecare.

- **Micetomul (Picior de Madura)**

Etiologie: poate fi cauzat de bacterii filamentoase şi actinomicete aerobe (actinomicetom) sau fungi adevărați, ca *Pseudallescheria boydii*, *Madurela grisea*, *Madurella mycetomatis*, *Acremonium falciforme*, *Acremonium recifei*, *Phialophora jeanselnei* ş.a. (eumicetom).

Epidemiologie: poate fi întâlnit oriunde pe glob. Este endemic în Asia de Sud-Est, Senegal, Sudan şi Somalia în Africa, America Centrală şi de Sud. Este mai frecvent la bărbat şi în zonele rurale şi urmează unui traumatism cu implantarea agentului cauzal. Lipsa de igienă, deficiențele imunitare sunt factori favorizanți.

Aspecte clinice: este caracterizat prin formarea de noduli eritematoşi, indurați, în zona cutanată de inoculare a agentului cauzal, care se măresc lent, devin supurativi şi drenează prin traiecte fistuloase un puroi grunjos. Prezența de grăunțe albe, crem, galbene ca sulful, roşii sau negre (în funcție de etiologie) în puroiul eliminat este aspectul cel mai caracteristic.

În 70% din cazuri sunt atinse membrele inferioare, în particular piciorul. Alte localizări includ mâna, capul, spatele, pieptul.

În evoluție, un edem şi o modificare marcată a aspectului anatomic normal prin interesarea tendoanelor, muşchilor, oaselor, articulațiilor sunt

remarcate, dar numai o uşoară durere şi atingerea redusă a mobilității sunt obişnuit înregistrate. Adenopatiile sunt singura complicație regională. Suprainfecțiile microbiene sunt posibile. Evoluția spre elefantiazis al extremității respective este obişnuită.

Diagnostic diferențial: osteomielita cu *S. aureus*, osteoartrita tuberculoasă, sarcomul Kaposi ş.a.

Diagnostic de laborator

- examenul microscopic al puroiului şi materialului biopsic evidențiază microorganisme filamentoase. Sunt necesare colorații speciale (PAS, Gömori) pentru fungi şi colorația Gram pentru actinomicete (filamente fine, de 1-2 μm grosime, Gram pozitive, înglobate într-o matrice amorfă, Gram negativă). Aspectul în măciucă la periferia grăunțelor este de valoare limitată în identificarea microorganismului;
- cultura din puroi şi țesut pe medii de cultură diferite şi în condiții diferite, pentru identificarea agentului etiologic;
- examenul histologic al biopsiei cutanate evidențiază o reacție granulomatoasă cronică, cu evoluția spre țesut cicatricial dens şi modificări endarteritice.

Tratament

- antibioterapie antimicrobiană (în micetomul actinomicotic): penicilină, tetraciclină, eritromicină, sulfametoxazol-trimetoprim, rifampicină, amikacin, linezolid etc.;
- agenți antifungici (în micetomul micotic): flucitozină, ketoconazol, itraconazol, terbinafină, voriconazol (un antifungic cu spectru larg) etc.;
- tratament chirurgical: incizie şi drenaj, excizie, amputație în cazurile avansate.

- **Nocardioza**

Etiologie: în cele mai multe cazuri de infecție diseminată agentul etiologic este *Nocardia asteroides*, apariția fiind favorizată de stări de imunodeficiență (SIDA, transplant de organ), limfoame, leucemie, LES, periarterită nodoasă ş.a. Aproximativ 20% din cazuri sunt însă persoane imunocompetente.

Nocardia brasiliensis, inoculată după traumatisme la indivizi sănătoşi, este implicată în forma localizată limfocutanată de boală.

Alte specii care pot fi implicate sunt *Nocardia caviae*, *Nocardia transvalensis*.

Microorganismul se găseşte în sol şi poate fi inhalat cu praful sau poate fi implantat direct în piele.

Aspecte clinice

- forma diseminată: începe adesea ca o infecție pulmonară cu simptome care simulează o tuberculoză: anorexie, scădere în greutate, transpirații nocturne, tuse, dispnee, hemoptizie.

  La 30% din bolnavi apar simptome datorate afectării SNC: abcese cerebrale, atingeri meningeale.

  Pot fi atingeri osoase interesând coastele, vertebrele, femurul, pelvisul.

  Leziunile cutanate sunt abcese din care se elimină puroi, ca urmare a extensiei infecției la peretele toracic.
- forma localizată limfocutanată interesează uzual mâna, prin inoculare posttraumatică a Nocardiei, fiind inițial un nodul, apoi alții dispuşi în lanț, cu evoluție spre supurație şi fistulizare.
- micetomul cauzat de Nocardia este de asemenea întâlnit.
- infecția superficială cutanată se poate prezenta ca o celulită, abcese, ulcerații.

Diagnostic de laborator

- examenul microscopic al sputei, puroiului din abcese (colorație Gram) evidențiază filamente Gram pozitive, parțial acidorezistente, de 1 μm diametru, unele ramificate;
- cultura pe mediul Sabouraud fără adaos de antibacteriene pune în evidență colonii albe, cremoase sau umede, care apoi devin calcare, colorate în orange.

Tratament

- antimicrobiene: trimetoprim-sulfametoxazol, minociclină (pentru *Nocardia asteroides*), augmentin (pentru *Nocardia brasiliensis*), amikacin combinat cu ceftriaxonă, linezolid (deosebit de eficient într-un caz de micetom cu Nocardia al mâinii şi antebrațului, urmărit în Clinica Dermatologică Iaşi);
- tratament chirurgical: incizie şi drenaj, excizia nodulilor, amputație în cazuri avansate.

- **Sporotrichoza**

Etiologie: sporotrichoza este produsă de *Sporothrix schenckii*, un fung dimorfic. Rezervorul în natură este vegetația şi solul.

Epidemiologie: boala este larg răspândită în lume, mai frecvent în zonele cu climat subtropical, umiditatea şi temperatura ridicată favorizând infecția. Este întâlnită la toate grupele de vârstă, mai frecvent la bărbatul adult.

Infecția se produce după implantarea traumatică a fungului, care este un saprofit pe ierburi, arbuşti şi alte plante. Pisicile pot transporta Sporothrix pe lăbuțele lor şi pot cauza infecția prin zgârierea stăpânilor sau altor persoane. Animalele care pot face infecția spontan sunt caii, câinii, pisicile, şoarecii, şobolanii ş.a. Ocupațiile cu risc pentru transmiterea bolii sunt acelea de fermier, grădinar, crescători de animale etc.

Manifestări clinice

Sporotrichoza cutanată este mai frecventă decât boala sistemică şi poate fi întâlnită sub două forme: limfangitică regională şi cutanată fixă.

- forma limfangitică începe la locul inoculării (cel mai frecvent membrul superior), ca o papulă roz, pustulă sau nodul, nedureros, care se măreşte rapid şi ulcerează. În evoluție, infecția ascensionează în lungul limfaticelor, cu apariția de noduli multipli, cu dispoziție liniară, spre ganglionii limfatici regionali.
- forma cutanată fixă, observată în 20% din cazuri, este caracterizată printr-o ulcerație solitară sau placă la locul inoculării fungului, fără limfangită. La față poate fi aspectul rozaceea-like.
- forma diseminată: invazia sistemică de la o leziune primară spre ganglionii limfatici, poate interesa oasele, articulațiile, muşchii, viscerele, sistemul nervos central şi ochiul. Este mai frecventă la pacienții imunodeprimați. Boala pulmonară este uzual datorată inhalării şi poate fi întâlnită la alcoolici sau pacienți debilitați.

Diagnostic diferențial: leziunile cutanate produse de micobacterii atipice (granulomul de piscină), antraxul, goma sifilitică, goma tuberculoasă, leishmanioza, furunculoza, alte micoze subcutanate, boala zgârieturii de pisică ş.a.

Diagnostic de laborator

- examenul microscopic al secreției sau materialului biopsic evidențiază rar microorganismul sub formă de celule rotunde sau ovalare, corpi asteroizi;
- cultura pe medii variate (Sabouraud ş.a.) pune în evidență colonii albe, cremoase, umede, a căror suprafață devine încrețită, iar culoarea brun-neagră. Examenul microscopic al culturii evidențiază celule rotunde, ovale sau corpi asteroizi în formă „de țigară" sau stea, hife şi conidii;
- tehnicile de fluorescență cu anticorpi specifici, sunt o metodă rapidă de identificare a microorganismului în cultură, puroi şi materialul biopsic;
- examenul histologic al biopsiei cutanate pune în evidență un granulom infecțios, în centrul căruia se dezvoltă o colecție de polimorfonucleare neutrofile, eosinofile şi macrofage, în zona intermediară fiind celule epitelioide şi gigante, iar la periferie limfocite şi plasmocite. Se constituie abcese profunde, sinusuri şi ulcerații;
- infecția şoarecelui sau şobolanului cu evidențierea fungului în cultura de puroi.

Tratament

- iodura de potasiu, soluție saturată, 2-6 g/zi per os. Tratamentul trebuie să continue 3-4 săptămâni după vindecarea clinică. Efectele adverse includ grețuri, vărsături, tumefierea parotidelor,

coriză, edem palpebral, erupție acneiformă, creşterea salivației şi lacrimației, hipotiroidism, ocazional depresie ş.a. Este eficientă în forma localizată.
- amfotericina B intravenos, cu riscul toxicității, este recomandată în forma sistemică;
- itraconazolul, 300 mg de 2 ori / zi, 6 luni, apoi 200 mg de 2 ori/ zi timp îndelungat este tratamentul de ales în forma diseminată şi la pacienții care nu răspund la iodură de potasiu;
- terbinafina este de asemenea eficientă în forma sistemică;
- ketoconazolul dă rezultate variabile;
- termoterapia este aparent efectivă, fungul fiind intolerant la temperaturi peste $38,5^0$ C;
- procedurile chirurgicale sunt necesare în multe cazuri.

2. Piodermite

2.1. Definiție: infecții cutanate produse de coci Gram-pozitivi, stafilococul şi streptococul**.**

2.2. Etiologie

Stafilococul este sferic, cu diametrul de 0,5-1,5 μm, necapsulat (unele tulpini cu microcapsulă), Gram-pozitiv, dispus în mici grămezi în produsele patologice, imobil în preparatul umed între lamă şi lamelă, nefimbriat în microscopie electronică.

Cultivă pe medii obişnuite. Pe agar nutritiv, în aerobioză, în 12 ore apar colonii S (netede), rotunde, mari (2 mm diametru), bombate, colorate în orange sau albe, de consistență untoasă. Tulpinile cu microcapsulă dau colonii M (mucoide). Pe agar-sânge unele colonii produc hemoliză.

Clasificarea stafilococilor se face în următoarele grupe şi specii:
- *Staphylococcus aureus*, coagulază pozitiv, patogen;
- *Staphylococcus epidermidis*, coagulază negativ, potențial patogen;
- *Staphylococcus saprophyticus*, coagulază negativ, saprofit.

Substanțe biologic active produse de *Staphylococcus aureus* (enzime şi toxine)
- enzime cu acțiune proteolitică, glicolitică, lipolitică: coagulaza, fosfatazele acide şi alcaline, hialuronidaza, stafilokinaza, fosfolipazele ş.a.
- toxine: hemolizine, leucocidina, toxinele epidermolitice (exfoliative), toxina 1 a sindromului şocului toxic stafilococic (TSST), enterotoxinele, factorul inhibitor al diferențierii celulelor epidermului (EDIN) ş.a.

Au acțiune citolitică directă şi indirectă.

Alți factori de virulență ai stafilococului sunt reprezentați de molecule insolubile din peretele bacteriei:

- factori de adeziune (adezine): clumping factor, coagulaza, permit fixarea pe țesuturi;
- factorii antifagocitari (capsulari), permit supraviețuirea în medii cu fagocite;
- antigenele parietale: oligozaharidul A (acid ribitol teichoic) pentru *S. aureus* şi polizaharidul B (acid glicerol teichoic) pentru *S. epidermidis*, proteina A bazică specifică pentru *S. aureus*, cu rol precipitogen.

Toxinele stafilococice cu rol de superantigen sunt reprezentate de: exfoliatina (A şi B), toxina sindromului şocului toxic (TSST), enterotoxine.

Streptococul este sferic sau ovalar, uneori încapsulat, Gram-pozitiv, aşezat izolat, în perechi sau lanțuri scurte în produsele patologice, imobil.

Cultivă pe medii îmbogățite şi este diferențiat după capacitatea de a produce hemoliză (beta-hemolitic, alfa-hemolitic şi nehemolitic).

Clasificarea Lancefield, în funcție de antigenul specific de grup (polizaharidul C din peretele celular, prezent la toate grupele exceptând grupa D la care este acidul glicerolteichoic) împarte streptococii în grupabili (20 grupe de la A la H şi de la K la W) şi negrupabili (mulți, comensali ai orofaringelui). Grupa A conține majoritatea streptococilor patogeni la om (*Streptococcus pyogenes*).

Streptococcus pyogenes, singura specie a grupei A, posedă cel mai complet echipament de patogenicitate reprezentat de:

- structuri parietale, insolubile: factorii de colonizare, factorii antifagocitari;
- factori extracelulari, solubili - toxine şi enzime ca: hemolizine, streptokinaza, streptodornaza, hialuronidaza, difosfo-piridinnucleotidaza, neuraminidaza, proteinazele, esterazele, toxina eritrogenă, toxinele citolitice (streptolizina O şi S).

Antigenele *Str. pyogenes* includ peptidoglicanul, polizaharidul C, proteinele M, MAP (proteina asociată proteinei M), T, R, antigenele membranei citoplasmatice etc.

2.3. Manifestări clinice

♦ **Infecții stafilococice cutanate**

Piodermite stafilococice superficiale

- **Impetigo bulos**: se întâlneşte în special la nou-născuți şi copii. Este cauzat de *S. aureus*, grupul fagic II, care produce toxine exfoliative A şi B, capabile să determine un clivaj în epiderm, cu formarea de bule superficiale, subcornoase.

Aspect clinic: leziunile inițiale sunt bule mari (de la 1-2 cm în diametru la mărimi considerabile), flasce, ocazional sub tensiune, apărute pe o bază eritematoasă. Ele au la început un lichid clar, incolor, apoi conținutul devine galben închis şi tulbure. După deschidere se produce uscarea serozității şi se formează cruste gălbui-maronii. Vindecarea centrală şi extinderea periferică poate da naştere la leziuni circinate.

Leziunile pot fi oriunde pe suprafața cutanată, inclusiv pe palme şi tălpi. Fața este frecvent afectată. Mucoasa bucală poate fi de asemenea atinsă.

Impetigo bulos poate fi o manifestare precoce a infecției cu virusul imunodeficienței umane.

Diagnostic diferențial: erupții buloase medicamentoase, pemfigus vulgar (afectează uzual adulții şi debutează pe mucoasa bucală, semnul Nikolsky este prezent), dermatoză pustuloasă subcornoasă (afectează obişnuit femeia de vârstă mijlocie, cu localizare tipic în zonele flexurale, fiind pustule superficiale cu dispoziție inelară sau girată) etc.

- **Pemfigusul epidemic al nou-născutului**: este o formă extensivă de impetigo bulos acompaniată de febră. În trecut afecțiunea se extindea rapid sub formă de focare epidemice în creşe.

Manifestări stafilococice cu toxemie

- **Sindromul pielii opărite stafilococic (sindromul Lyell stafilococic)**: se întâlneşte în special la sugari şi copii şi mai rar la adulți imunocompromişi. Este determinat de *S. aureus*, grupul fagic II (tipurile 3A, 3B, 3C, 55, 71) care produce toxină exfoliativă. La nou-născuți şi sugari rinichii nu sunt capabili să o excrete adecvat. Nivelul înalt al acestei toxine determină un eritem difuz, formarea de bule şi exfoliere.

Aspect clinic: modificările cutanate amintesc o arsură, cu eritem difuz, fragilitate cutanată şi simptome generale (febră). În 12-14 ore semnul Nikolsky este prezent (stratul superficial al epidermului poate fi detaşat cu uşurință prin apăsare cu degetul). Se dezvoltă bule mari flasce, cu lichid clar, care se deschid aproape imediat. Lambouri mari de piele se separă şi se exfoliază pentru a lăsa o suprafață roşie, moale, catifelată. Sunt atinse mai frecvent zona peribucală şi genitală şi trunchiul. Palmele, tălpile şi mucoasele sunt obişnuit respectate.

Starea generală a copilului este uzual bună, dar exfolierea extensivă la nou-născut poate produce perturbări de termoreglare şi hidroelectrolitice. Sub antibioterapie rezoluția este rapidă. Leziunile se vindecă fără cicatrici sau pigmentație.

Histologie: se observă formarea unui plan de clivaj situat sus în epiderm, sub stratul granulos şi constituirea de bule.

Diagnostic diferențial:

- sindromul pielii opărite indus de medicamente (necroliză toxică epidermică, sindromul Lyell medicamentos): uzual afectează adulții; examenul histologic demonstrează necroza stratului bazal sau a întregului epiderm, cu infiltrat minim. Evoluția este severă, adesea letală;
- abuz față de copil prin opărire;
- scarlatina ş.a.

- **Boala Ritter von Rittershain (eritrodermia Ritter)**: este o formă extensivă de impetigo bulos, întotdeauna acompaniată de febră, cu evoluție spre o eritrodermie cu exfoliere generalizată. Reprezintă sindromul pielii opărite stafilococice la nou-născut.

- **Sindromul şocului toxic**: este o boală acută febrilă multisistemică datorată unor tulpini de *S. aureus* producătoare de toxine pirogenice, multe din ele fiind izolate de pe mucoasa colului uterin la femei tinere, în timpul menstruației. Cazuri mai recente, nemenstruale, sunt cel mai adesea în relație cu infecția plăgilor, cateterelor, diafragmelor uterine contraceptive etc.

Tabloul clinic: debutul este acut cu febră, şoc circulator şi rash eritematos extins. Alte manifestări de organ sunt: vărsături, diaree, atingeri hepatice, renale, ale sistemului nervos central, mialgii.

Rash-ul cutanat poate fi macular eritematos, scarlatiniform sau papulopustulos. Este asociat cu eritem generalizat al mucoaselor (oral, conjunctival, esofagian, gastro-intestinal, vaginal etc.) care poate evolua spre ulcerare. Descuamarea palmelor şi plantelor apare în 1-2 săptămâni, urmând rezoluției eritemului.

Modificări de laborator: pot fi leucocitoză, trombocitopenie, hematurie, testele funcționale hepatice anormale, azotemie ş.a.

Diagnostic diferențial: şocul septic, boala Kawasaki (febră prelungită, atingere cardiacă, limfadenopatie generalizată, absența şocului periferic), meningococcemia (rash peteşial) etc.

Foliculitele

Sunt manifestări inflamatorii ale foliculilor pilosebacei produse de stafilococ.

Sunt două tipuri: superficiale şi profunde.

- **Foliculita superficială**: poate fi acută şi cronică.

Acută:

- Impetigo folicular Bockhart: este o infecție a ostiumului folicular, mai frecventă în copilărie.

  Leziunea este o pustulă mică cu perete subțire, bombată, cu un conținut alb-gălbui, situată la orificiul foliculului pilos, cu o areolă eritematoasă în jur. Localizările de predilecție sunt pe scalp şi

membre, dar pot fi şi pe față, în special perioral şi în barbă (la bărbat).

Manifestarea poate fi secundară gratajului, înțepăturilor de insectă sau altor soluții de continuitate cutanată.

Pruritul şi senzația de arsură sunt prezente.

Vindecarea este obişnuit în 7-10 zile.

- Foliculita după ras sau epilat are acelaşi aspect clinic, urmând manevrelor respective.

Cronică:

- Impetigo folicular Bockhart, întâlnit la copil.
- Foliculita cronică a membrelor inferioare: este o erupție profuză de pustule foliculare superficiale pe coapse şi gambe, persistentă timp de ani, prin pusee repetate, întâlnită la adulți tineri în special în India, Africa.

- **Foliculita profundă** este de asemenea acută şi subacută-cronică.

Acută: inițial este o papulopustulă, apoi un mic nodul inflamator, cu evoluție spre supurație şi eliminare de puroi. Părul nu este distrus.

Tipuri:

- Foliculita genelor (orgelet)
- Foliculita narinelor

Subacută-cronică

- Sicozisul vulgar: este o foliculită profundă cu inflamație perifoliculară care atinge obişnuit foliculii piloşi din barbă la bărbații adulți.

  Aspect clinic: leziunea inițială este o papulopustulă foliculară înconjurată de eritem, apoi se formează un mic nodul inflamator. Evoluția este spre supurație cu eliminarea puroiului, dar părul nu cade.

  În forma comună subacută leziunile sunt împrăştiate în barbă sau grupate pe buza superioară şi sub unghiurile mandibulei. În formele cronice leziunile sunt grupate în plăci.

  Sicozisul lupoid este o formă specială în care foliculii sunt distruşi, formându-se o zonă cicatricială rozie în centrul plăcii. La periferie sunt leziuni active papulo-pustuloase. Localizările comune sunt: barba, scalpul, regiunea axilară şi pubiană, gambele, coapsele şi brațele.

  Diagnosticul diferențial în sicozis:

  - pseudofoliculita prin peri încarnați, cu papule şi pustule în zona bărbii, după ras. La negri leziunile pot fi mari, cu cicatrici şi formare de cheloizi;

- sicozisul tricofitic, cu noduli inflamatori foliculari separați şi cu tendințe la confluare, cu evoluție spre supurație şi alopecie cicatricială;
- kerionul bărbii, cu una sau mai multe plăci inflamatorii rotunde, de asemenea cu supurație şi alopecie cicatricială;
- lupusul vulgar, cu noduli mici, confluând în plăci, uneori ulcerare şi cicatrici atrofice;
- acneea vulgară, cu leziuni polimorfe: comedoane, papule, pustule, noduli inflamatori, cu evoluție spre supurație, cu interesarea feței şi trunchiului.

- **Furunculul şi carbunculul**

Furunculul debutează cu o pustulă superficială la ostiumul folicular, apoi procesul devine profund, cu formarea unui nodul inflamator, eritematos, dur şi foarte dureros. Nodulul se măreşte, se ramoleşte, devine fluctuent şi se ulcerează, cu eliminarea unui dop central de material necrotic şi puroi (bourbillonul). Vindecarea este cu o cicatrice. Localizările preferențiale sunt: fața, ceafa, fesele, dar pot fi atinse şi alte zone cu foliculi piloşi.

Furunculul medio-facial, cu localizare în zona nazolabială poate determina o diseminare hematogenă a stafilococului, cu extensie la sinusul cavernos (stafilococie malignă a feței), evoluția fiind severă.

În furunculoza cronică, factorii predispozanți sunt reprezentați de stări diverse de imunodeficiență a organismului gazdei, ducând la o evoluție cronică, recurentă a bolii.

Carbunculul este o infecție profundă a unui grup de foliculi apropiați, cu modificări inflamatorii intense în jur şi în profunzime.

Aspect clinic: se prezintă ca un nodul inflamator mare, indurat, foarte dureros, cu baza profundă, prinzând țesutul celular subcutanat. Evoluția este spre supurație şi ulcerare, cu formarea de sinusuri de drenare multiple. În cazurile severe sunt prezente febra, starea de rău şi prostația. Localizările de predilecție sunt: ceafa, spatele superior, umerii şi coapsele. Vindecarea este cu o cicatrice importantă.

Diagnostic diferențial în furuncul şi carbuncul:

- kerionul: este o placă rotundă, proeminentă, eritematoasă cu pustule foliculare, cu eliminare de puroi şi căderea părului (alopecie cicatricială); durerea este moderată;
- goma: este un nodul profund subcutanat, cu evoluție stadială;
- hidradenita supurativă este de asemenea inițial un nodul profund (lipseşte pustula superficială de debut), cu evoluție spre supurație şi eliminarea de țesut necrotic şi puroi. Vindecarea este cu o cicatrice. Localizările preferențiale sunt: axilele, perineul, regiunile inghinale, fesele, areola mamară ş.a.;
- antraxul: este o bulă hemoragică la locul inoculării cutanate a *Bacillus anthracis*, asociindu-se edem şi febră;

- acneea conglobată, cu noduli profunzi, supurație, eliminarea de țesut necrotic şi puroi prin sinusuri de drenare şi vindecarea cu cicatrici înfundate sau cheloide; localizările comune sunt fața, spatele, fesele şi perineul.

- **Acneea necrotică (varioliformă)**: este o foliculită cronică necrozantă care lasă cicatrici mici rotunde, înfundate.

Aspect clinic: leziunea inițială este o papulă eritematoasă, ombilicată, care se transformă rapid prin necroză într-o crustă neagră aderentă, care se detaşează după 3-4 săptămâni lăsând o cicatrice varioliformă. Localizările preferențiale sunt: tâmplele, marginea anterioară a scalpului; zone mai puțin afectate sunt: pieptul, spatele, obrajii şi nasul.

Diagnostic direfențial:

- tuberculidele papulonecrotice, cu papule necrotice, recurente în valuri, pe față, membre;
- sifilisul terțiar, cu noduli mici confluând în plăci, cu tendință la vindecare în centru cu cicatrici atrofice şi extensie periferică;
- foliculita cu *Propionibacterium acnes*: leziunile sunt mai mici, mai numeroase, pruriginoase, distribuite oriunde pe membre şi torace anterior, necicatriciale.

- **Acneea cheloidă (folliculitis cheloidalis)** este manifestarea unui proces inflamator cronic atingând foliculii piloşi de la marginea zonei piloase a cefei, ducând la cicatrici hipertrofice.

Aspect clinic: apar papulo-pustule foliculare la marginea zonei păroase a cefei, cu evoluție spre noduli inflamatori care supurează. Sinusurile de eliminare a puroiului se vindecă cu cicatrici hipertrofice care fuzionează într-o bandă orizontală.

Stafilocociile glandelor sudoripare şi unghiei

- **Hidradenita supurativă (apocrinita)** este o infecție cronică, recurentă a glandelor sudoripare apocrine.

Aspect clinic: inițial apare un nodul mic profund, ferm, dureros, care evoluează spre suprafață, tegumentul devenind eritematos, se ramoleşte şi se deschide, eliminându-se țesut necrotic şi puroi. Vindecarea este cu o cicatrice hipertrofică.

Apar pusee repetate prin prinderea altor glande.

Localizările comune sunt: axilele, perineul şi organele genitale, regiunea inghinală, suprapubian, pe fese şi coapse. Alte zone atinse sunt: areola mamară, ceafa, partea posterioară a pavilionului urechii, scalpul retroauricular, spatele.

Diagnostic diferențial: furunculul, acneea conglobată, actinomicoza, scrofuloderma, limfogranulomatoza venerianã, granulomul inghinal, chiştii sebacei infectați etc.

- **Abcesele multiple ale nou-născutului şi sugarului** se dezvoltă pe glandele sudoripare ecrine.

Pot apare oriunde pe suprafața cutanată sub forma unor noduli profunzi care abcedează şi se deschid, eliminându-se țesut necrotic şi puroi.

Evoluția este cronică, recidivantă.

- **Paronichia (perionixisul)** este o inflamație cronică a țesuturilor periunghiale, cu evoluția spre supurație, produsă de *Staphylococcus aureus*.

Aspect clinic: se prezintă cu eritem, edem şi durere în zona repliului periunghial, evoluând spre supurație şi eliminarea puroiului.

Factorul favorizant primar este separarea cuticulei de lama unghială prin macerarea produsă de imersia prelungită a mâinilor în apă.

Diagnostic diferențial: paronichia candidozică, infecția cu *Tunga penetrans*, perionixisul produs de alți agenți microbieni (*Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas species*, *Proteus species*, anaerobi).

- **Onixisul stafilococic** este infecția patului unghiei şi lamei, cu evoluție spre supurație.

Se produce de obicei prin extensia infecției din zona periunghială la baza unghiei. Lama unghială devine friabilă şi se distruge, eliminându-se puroiul.

Diagnostic diferențial: tinea unguium, onicomicoza candidozică.

Stafilocociile proliferative

- **Botriomicomul (granulomul piogenic)** este o formațiune pediculată sau strangulată la bază, de culoare roşie, cu suprafața adesea erodată sau ulcerată, sângerândă sau acoperită de cruste hematice, de consistență moale.

Localizările comune sunt: fața, mâna, antebrațul, planta, alte zone traumatizate. Poate fi dispus pe patul unghiei sau bucal (în special pe gingie).

Se măreşte rapid. Poate fi unic, dar uneori apar leziuni satelite.

Tratamentul cu isotretinoin în acneea vulgară se poate însoți de apariția unor proliferări de tipul botriomicomului pe trunchi sau în repliul periunghial.

Diagnosticul diferențial include: melanomul acromic pseudobotriomicomatos, angiomul, papilomul, angiosarcomul, fibroxantomul atipic, angiomatoza bacilară etc.

Etiologia stafilococică a granulomului piogenic este discutabilă.

- **Piodermita vegetantă** se prezintă cu leziuni vegetante, grupate într-o placă, cu suprafața erodată, acoperită de secreție purulentă şi cruste.

Localizarea de predilecție este pe membre, pe pierderi de substanță traumatice sau de orice altă natură, infectate.

Rar pot fi leziuni multiple.

Etiologia nu este întotdeauna stafilococică, putând fi incriminați alți agenți microbieni, iar mecanismul de producere nu este complet elucidat.

♦ **Infecții streptococice cutanate**

- **Erizipelul** este o infecție a limfaticelor superficiale ale pielii datorată streptococului.

Aspect clinic: o soluție de continuitate a pielii determină pătrunderea microrganismului.

Debutul este brusc cu frison unic, urmat de febră înaltă, cefalee, grețuri, vărsături, stare de rău. Pielea în zona afectată devine roşie-strălucitoare, edematoasă, infiltrată, dureroasă, constituindu-se un placard bine delimitat, cu marginea ridicată. Vezicule mici şi ocazional bule mari, peteşii şi chiar echimoze, zone de necroză se dezvoltă uneori. Adenopatia regională inflamatorie este întotdeauna prezentă. Odată cu vindecarea apare o descuamație a pielii în lambouri fine. Episoadele recurente sunt frecvente.

Localizările comune sunt fața, gamba, plaga ombilicală (la nou-născut), mai rar scalpul, urechea, piciorul, mâna ş.a.

Complicațiile sunt abcese subcutanate, fasceită, septicemie, nefrită şi limfedem persistent.

Diagnostic diferențial: celulita, limfangita, flebita superficială, dermatita de contact iritativă (simptomele constituționale şi adenopatia nu sunt prezente), lupusul eritematos (la față) ş.a.

- **Celulita** este o inflamație acută, subacută sau cronică a dermului şi hipodermului. O conferință de consens franceză recentă a recomandat ca termenul de „celulită" să fie înlocuit cu acela de „infecție dermo-hipodermică".

Aspecte clinice: o poartă de intrare (ulcer de gambă, plagă înțepată, infecție interdigitală fungică sau bacteriană ş.a.), este urmată într-o zi sau două de eritem local şi edem, apoi placa se extinde într-un placard eritematos, cald, infiltrat, dureros. Marginile nu sunt bine delimitate, ridicate. Simptomele constituționale sunt prezente şi sunt importante în forma acută. Adenopatia regională şi limfangita sunt comune. Se pot dezvolta bule, abcese şi necroză.

Gamba este o localizare comună, dar pot fi localizări neuzuale: zona perineală (la copil), o plagă chirurgicală, zona de recoltare a venei safene pentru bypass coronar, regiunile periorbitală şi orbitală, limba ş.a.

Complicații: abcese, septicemie, tromboflebită profundă, glomerulonefrită.

Diagnostic diferențial: erizipelul, tromboza venoasă profundă.

- **Limfangita** este o manifestare inflamatorie interesând vasele limfatice subcutanate.

Tabloul clinic: poarta de intrare a microorganismului este o soluție de continuitate a pielii (plagă, ulcerație, fisură). Simptomele sistemice sunt prezente înainte sau după debutul manifestărilor cutanate. Inițial apar durerea, eritemul şi edemul în jurul pierderii de substanță, apoi se constituie un cordon eritematos, edematos, dureros, care se extinde spre ganglionii limfatici regionali măriți de volum şi dureroşi. Lățimea acestei benzi poate fi de la câțiva milimetri la mai mulți centimetri.

Complicații: septicemie, glomerulonefrită.

Diagnostic diferențial: flebita superficială, erizipelul.

- **Impetigo (contagiosa; nonbulos)**: este o infecție superficială a pielii, întâlnită predominant la copilul preşcolar, foarte contagioasă.

Aspecte clinice: se formează o veziculă sau o bulă mică, cu perete subțire, pe o bază eritematoasă, care se rupe rapid, lăsând o zonă de exudație. Apoi fluidul se usucă şi se formează o crustă galben-maronie (mielicerică), care este caracteristică pentru impetigo. Apar întotdeauna leziuni multiple, continuând să se formeze mereu altele noi.

După detaşarea crustelor rămân zone eritematoase şi vindecarea este fără cicatrice.

Localizările comune sunt: ariile expuse ale pielii (fața, membrele), dar pot apare leziuni oriunde pe suprafața corpului. Atingerea mucoaselor este rară. Limfadenopatia regională este prezentă în multe cazuri. Pruritul şi senzația de arsură se pot întâlni.

Vindecarea spontană în 2-3 săptămâni este posibilă, dar evoluția prelungită este uzual remarcată.

Complicațiile sunt: limfangita, erizipelul, nefrita (prin tulpini nefritogene de *Streptococcus pyogenes*), scarlatina, eritemul multiform.

Diagnostic diferențial: tinea circinata, herpes simplex, eczema, iodidele şi bromidele (erupții cutanate buloase şi pustuloase produse de halogeni) ş.a.

- **Dactilita distală buloasă** este o infecție superficială întâlnită la copii sau adolescenți.

Leziunile sunt bule mari, câteodată sub tensiune, situate pe falanga distală a degetelor şi palme. Se pot extinde dorsal în repliurile periunghiale. Sunt mai puțin frecvent localizate pe degetele de la picioare. Conținutul inițial seros devine apoi purulent.

- **Intertrigo** este o infecție streptococică a pliurilor.

Aspect clinic: este o placă eritematoasă cu bule la periferie, după deschiderea cărora apar eroziuni cu exudație şi o fisură profundă în fundul pliului, sau puțin în afara acestuia. După uscarea serozității rezultă cruste gălbui.

Localizările comune sunt: retroauricular, genitocrural, submamar.

Diagnostic diferențial: intertrigo candidozic, tinea pliurilor, eczema, psoriazisul.

- **Ectima** este o formă profundă de impetigo.

Tablou clinic: leziunea inițială este o bulă cu o bază eritematoasă şi un halou care se măreşte, fluidul se usucă şi se formează o crustă brună-neagră. După detaşarea crustei sau de la început prin deschiderea bulei rezultă o ulcerație cu margini violacei, proeminente, indurate şi suprafața neregulată, care se extinde profund în derm. Vindecarea este înceată, cu o cicatrice sau o pigmentație.

Localizările comune sunt: gambele, coapsele, fesele, rar fiind atinse mâinile şi antebrațele.

Ectima se întâlneşte întotdeauna la pacienți cu o igienă defectuoasă, malnutriție, insuficiență venoasă a membrelor inferioare şi după traumatisme minore.

Diagnostic diferențial: impetigo (bule superficiale), vasculite necrotice, sifilide terțiare ulcerate ş.a.

- **Ulcerul streptococic**

Tablou clinic

Ulcerele acute ale gambelor şi picioarelor sunt una din cele mai frecvente infecții streptococice în climatul umed tropical. Ulcerele cronice urmează abraziunilor, înțepăturilor de insectă şi persistă timp de luni.

Leziunea cutanată este o ulcerație cu margini neregulate şi fundul granular, care se vindecă sub antibioterapie.

Diagnostic diferențial: ulcerul de gambă din insuficiența venoasă cronică, ulcerul arterial, vasculita necrotică ş.a.

- **Fasciita necrozantă**

Tablou clinic

Fasciita necrozantă tip 2 este o infecție streptococică acută necrozantă a țesutului celular subcutanat care atinge fasciile, îmbrăcând o gravitate deosebită. Poate apare după traumatisme cutanate, intervenții chirurgicale sau „de novo”.

Debutul este cu frisoane şi febră şi apariția unui edem difuz, dureros, însoțit de eritem, apoi constituirea de plăci livide, albăstrui. Pot apare bule serosanghinolente. Anestezia zonelor de piele atinsă este evocatoare pentru diagnostic. După 4-5 zile zonele albăstrui devin necrotice. Starea generală se agravează, poate apare şocul toxic şi moartea survine în 20% din cazuri, cu tot tratamentul adecvat.

Fasciita necrozantă tip 2 este produsă de streptococul de grup A, mai rar de grup B, C, D, la care se poate asocia stafilococul auriu sau stafilococul coagulază negativ.

Rezonanța magnetică poate delimita extensia atingerii profunde.

Diagnostic diferențial

- fasciita necrozantă tip 1 (produsă de asocierea streptococilor din alte grupe decât A cu bacterii anaerobe şi bacterii gram negative aerobe), determină manifestări la persoane imunodeprimate, cu localizare pe abdomen, perineu, membrele inferioare, tabloul clinic fiind asemănător tipului 2, dar apărând crepitații la palpare. Examenul radiologic şi rezonanța magnetică nucleară evidențiază o infiltrare gazoasă;
- gangrena bacteriană sinergistică progresivă (Meleney) este produsă de streptococ microaerofil nehemolitic (peptostreptococcus), uneori asociat cu stafilococ auriu sau *Enterobacteriaceae*. Apare postoperator după drenarea unui abces peritoneal sau pulmonar, sau empiem cronic, marginile plăgii luând un aspect carbunculoid, cu evidențierea a trei zone: externă roşie, mijlocie purpurie şi centrală gangrenoasă şi ulcerată. Durerea este foarte importantă. Extensia este rapidă;
- gangrena Fournier este o fasciită necrozantă cu localizare perineală. Este produsă de streptococul betahemolitic sau de asocierea acestuia cu bacterii anaerobe sau gram negative aerobe.

- **Pitiriazisul alb al feței**

Tablou clinic

Este întâlnit la copii şi se caracterizează prin plăci eritematoase şi acromice, cu scuame fine, localizate cel mai adesea pe obraji, mai rar pe trunchi, brațe.

Diagnostic diferențial: vitiligo, tinea corporis.

Este o manifestare alergică secundară unui focar streptococic cutanat sau faringian.

- **Streptococia scuamoasă a pielii capului**

Tablou clinic: se prezintă cu o descuamație difuză a scalpului, cu scuame alb-cenuşii care se refac continuu.

Forma numită „tinea amiantacee" prezintă scuame lamelare suprapuse, alb-sidefii, care urcă pe firele de păr.

Diagnostic diferențial: tinea capitis, psoriazisul scalpului, dermatita seboreică, eczematidele şi.a.

Manifestarea este secundară unui focar streptococic cutanat (intertrigo retroauricular, impetigo) sau faringian.

- **Infecții cutanate streptococice şi stafilococice secundare**

Unele dermatoze sunt frecvent suprainfectate cu *S. Aureus* sau *S. Pyogenes*. Intre acestea sunt: scabia, pediculozele, eczema, ulcerele etc.

2.4. Diagnosticul de laborator în piodermite

- examenul microscopic (MO) al frotiurilor din produsele patologice colorate Gram, evidenţiază coci Gram pozitivi în mici grămezi (Stafilococul), în diplo sau în lanţuri scurte (Streptococul);
- cultura pe geloză sânge sau pe medii selective (aerobe şi anaerobe) permite izolarea celor doi coci; identificarea izolatelor se face pe baza caracterelor de cultivare, microscopice, testul catalazei şi coagulazei (Stafilococul), testul de sensibilitate la bacitracină pentru *S. pyogenes* etc.;
- metodele imunologice: testele serologice, testele cutanate ş.a., au valoare limitată;
- metodele de amplificare genică, sunt utilizate pentru cercetare;
- determinarea sensibilităţii la antibiotice şi chimioterapice antimicrobiene este importantă în special pentru stafilococ.

2.5. Tratamentul piodermitelor

- Terapia sistemică

Staphylococccus aureus sau *epidermidis* care nu produce penicilinază:

- Prima linie: penicilina G (Penicilina G® Na sau K) sau V (Penicilina V® sare de K).
- Alternative: cefalosporine de generaţia I-a (cefalexină: Cefalexină® cps., Keflex®; cefadroxilum: Cefadroxil® cps.) şi mai puţin de generaţia a II-a (cefaclorum: Ceclor®, Ceclor® MR, Cefaclor® cps., cefazolină, cefopirină, cefazidină ş.a.), eritromicicnă (Eritromicina propionil® cp., Eritromicina lactobionat® flacon), vancomicină, clindamicină.

Staphylococcus producător de penicilinază:

Sensibil la meticilină:

- Prima linie: oxacilina (Oxacilină® cps. şi flacon), dicloxacilina, amoxicilina, cefalosporine de generaţia I-a sau a II-a, sinergistine (Staphylomycin, pyostacin).
- Alternative: ciprofloxacina (Cipro Quin®), ofloxacin (Zanocin®), cefalosporine de generaţia I-a, a II-a, a III-a, acid fusidic (Fucidin®), lincosamide, macrolide + aminoside, rifampicină (Rifampicina®), aminopeniciline + inhibitori de β lactamază (Augmentin®, Amoxiclav®, Forcid Solutab®).

Rezistent la meticilină:

- Prima linie: vancomicină (Vancocin®; Lidicin®; Lyphocin®), fosfomicină, acid fusidic, rifampicină.
- Alternative: fosfomicină, oxacilină, cefotaxim (Cefotaxim®), linezolid (Zyvoxid®).

Infecţii streptococice

Streptococii de grup A

- Prima linie: Penicilina G sau V
- Alternative: eritromicina, clindamicina (Klindan®, Klimicin®), cefalosporine, vancomicină etc.
- În cazurile recurente (erizipel): peniciline retard (Moldamin®; Retarpen®), care pot preveni recăderile.
- Imunoterapie: vaccinuri, anatoxine.

- Terapia topică
  - antiseptice: povidone iodine (betadine, iodosept), cloehexidină digluconat (Clorhexidin® 1%; Clorhexidine® - A, - B, sau – C) ş.a.;
  - antibiotice: eritromicină 2-4% (Inderm®), acid fusidic 2% (Fucidin®), mupirocin 2% (Bactroban®), kanamicină sulfat 0,5-1%, neomicină sulfat 0,5-1%, cloramfenicol 3%, bacitracină 5000 U/g ş.a.;

    Sunt preparate care asociază neomicina şi bacitracina (Negamicin®; Neobacin®; Baneocin®) ş.a.;
  - fizioterapia: UVB, infraroşiile;
  - chirurgia convenţională, electrocoagularea, laserchirurgia, etc. sunt folosite pentru deschiderea unor abcese sau tratamentul botriomicomului.

În cazurile severe de piodermite, Moxifloxacina (Avelox®), o nouă fluorochinolonă de uz sistemic, poate fi utilizată ca medicaţie de primă intenţie, chiar înainte de a avea rezultatul antiogramei, rezultatele terapeutice fiind foarte bune.

2.6. Profilaxia piodermitelor include:

- măsuri de igienă corespunzătoare;
- nutriţie bună;
- tratamentul afecţiunilor favorizante.

3. Tuberculoza cutanată

3.1. Definiţie: este o infecţie cutanată produsă de micobacterii**.**

3.2. Etiologie: ***Mycobacterium tuberculosis*** sau ***Mycobacterium bovis***, rar ***Mycobacterium avium***. Acestea sunt bacterii acidorezistente, slab gram-pozitive, nesporulate, necapsulate şi imobile.

Modalităţile de infecţie sunt:

- infecţia exogenă (prin inoculare directă în piele);
- infecţia endogenă (prin contiguitate sau diseminare hematogenă).

3.3. Epidemiologie: tuberculoza are o răspândire largă în lume, fiind mai frecventă în regiunile cu climat rece şi umed. În Europa şi America de Nord incidența a prezentat un declin constant până în 1984. Din 1985 s-a remarcat o creştere a numărului de cazuri legat de evoluția epidemică a sindromului de imunodeficiență câştigată şi alți factori favorizanți. Starea socioeconomică precară este asociată cu o incidență mai mare a bolii.

Incidența tuberculozei cutanate a fost de asemenea în scădere, dar se poate prevedea o creştere a acesteia legată de evoluția ascendentă globală a infecției tuberculoase.

3.4. Clasificarea tuberculozei cutanate (după Rook)

I	Tuberculoza de inoculare Sursă exogenă	Şancrul tuberculos Tuberculoza verucoasă (verrucosa cutis) Lupus vulgaris (unele cazuri)
II	Tuberculoza secundară Sursă endogenă A. Prin contiguitate B. Autoinoculare	 Scrofuloderma Tuberculoza orificială
III	Tuberculoza hematogenă	Tuberculoza acută miliară Lupus vulgaris (unele cazuri) Goma tuberculoasă
IV	Tuberculoza eruptivă (tuberculide) (i) micropapuloasă (ii) papuloasă (iii) nodulară	 Lichen scrofulosorum Tuberculide papuloase sau papulonecrotice Eritem indurat (Bazin) (?) Vasculită nodulară (unele)

3.5. Manifestări clinice

- **Şancrul tuberculos (Tuberculoza primară de inoculare; complexul tuberculos primar cutanat):** rezultă din inocularea *M. tuberculosis* în pielea unei persoane care nu prezintă imunitate câştigată natural sau artificial față de acest microorganism. Bacilul pătrunde în piele sau mucoase prin soluții de continuitate minore uzual la nivelul feței sau membrelor, la copil. S-a raportat apariția după tatuaje.

Aspecte clinice

Leziunea inițială este o papulă mică, maronie, nedureroasă care apare la 2-4 săptămâni de la inoculare şi care evoluează spre un nodul, care devine o ulcerație cu margini neregulate. În evoluție se dezvoltă un ulcer nedureros, care atinge un diametru de peste 5 cm, cu fundul granular, cu abcese miliare sau acoperit de o membrană necrotică, baza moale şi marginile mai indurate. O limfadenopatie regională se dezvoltă 3-8 săptămâni mai târziu, ganglionii

fiind duri, nedureroşi, dar în timp (după săptămâni sau luni) se formează uneori abcese reci care perforează suprafața pielii prin sinusuri. Febra, durerea şi edemul țesuturilor din jur simulează o infecție piogenică în jumătate din cazuri.

Leziunile mucoase pot fi conjunctivale (ulcere superficiale sau granulații fungatice) sau orale (ulcere nedureroase pe mucoasa jugală sau palat), fiind întâlnite la o treime din pacienți.

Complexul tuberculos primar poate fi remarcat după vaccinarea BCG la copii negativi la tuberculină.

Vindecarea spontană survine uzual după 1 an sau mai puțin, leziunile cutanate dispărând inițial şi apoi adenopatia.

Această formă de tuberculoză cutanată se poate complica prin supurația tardivă a limfadenopatiei, dezvoltarea unui lupus vulgar pe ganglionul atins şi ocazional diseminarea infecției.

Diagnostic diferențial

- sifilisul primar (şancrul sifilitic): o eroziune rotundă sau ovalară, 0,3-3 cm în diametru, cu margini regulate, suprafața roşie, baza indurată, nedureros; în 7-10 zile se dezvoltă o limfadenopatie regională dură, neinflamatorie;
- tularemia: un nodul ulcerat la locul de inoculare, asociat cu o limfadenopatie moale care ulcerează;
- boala zgârieturii de pisică: inițial o papulă care progresează spre stadiile veziculos şi crustos în 2-3 zile şi poate ulcera, asociată cu o limfadenopatie moale, dureroasă, care ocazional evoluează spre supurație;
- sporotrichoza: o papulă, pustulă sau nodul, nedureros, care se măreşte şi ulcerează; în evoluție apar noduli multipli cu dispoziție liniară spre ganglionii limfatici regionali;
- infecția cu *M. marinum*: un nodul sau o pustulă care se deschide pentru a forma un ulcer crustos sau un abces etc.

- **Tuberculoza verucoasă (Tuberculosis verrucosa cutis):** este o formă verucoasă a tuberculozei cutanate secundare datorată reinfecției exogene.

Aspecte clinice: leziunea inițială este o mică verucozitate indurată, nedureroasă, cu o areolă inflamatorie. Prin extensie se formează o placă, cu margini neregulate (cu proiecții digitiforme), cu suprafața papilomatoasă, keratozică în centru şi netedă, violacee la periferie. Baza este infiltrată şi pot apare fisuri profunde, din care puroiul se poate elimina. Culoarea este purpurie, roşie sau maronie. Limfadenopatia regională este rară. Placa este de obicei solitară, dar se pot întâlni şi leziuni multiple. Localizările comune sunt: mâinile, genunchii, gleznele şi fesele.

Evoluție: placa se extinde timp de mai mulți ani, dar în centru apare o cicatrice albă atrofică.

Forme atipice:

- „veruca" anatomiştilor (veruca prosectorilor, *veruca necrogenica*): reinfecția pe locurile unor abraziuni sau mici tăieturi pe degete, la studenți în medicină, patologişti, tehnicieni de laborator, prin inoculare în timpul autopsiei; excepțional întâlnită astăzi; este un nodul solitar cu suprafața verucoasă, nedureros, localizat pe deget sau mână;
- „veruca" măcelarilor: o infecție similară cu *M. bovis* la persoane expuse la contactul cu bovidee, ca fermieri şi măcelari;
- forme profunde distructive papilomatoase şi sclerotice, pot cauza deformarea membrelor;
- forma hematogenă generalizată asociată cu leziuni papulonecrotice şi lupoide;
- forma exuberantă granulomatoasă descrisă la chinezi în Hong Kong, remarcată însă şi la rasele din est.

Complicații: infecția piogenică secundară cu modificări inflamatorii, limfangită şi limfadenită regională.

Diagnostic diferențial: verucile vulgare, lupus vulgaris hiperkeratozic, piodermită vegetantă cronică, lichen plan verucos, leziuni hiperkeratozice produse de micobacterii atipice, sifilis terțiar, blastomicoză, cromoblastomicoză, bromoderma, leishmaniază, nevul verucos epidermic ş.a.

- **Lupus vulgaris**: este o formă cronică progresivă de tuberculoză cutanată secundară, datorată inoculării exogene sau infecției endogene de contiguitate, prin diseminare limfatică sau hematogenă. Termenul de lupus este folosit pentru a defini o ulcerație ca „muşcătura de lup".

Aspecte clinice: leziunea este un nodul mic (tubercul), roşu-maroniu, de consistență moale gelatinoasă, uşor proeminent sau la nivelul pielii. Diascopia (apăsarea uşoară pe piele cu o lamă de sticlă) evidențiază un infiltrat caracteristic gălbui-maroniu (ca un „jeleu de mere"). Prin confluarea nodulilor se formează plăci mari. La periferie apar noi noduli, în timp ce centrul devine cicatricial atrofic. Nodulii pot de asemenea apare în zone cicatriciale. În unele forme pot să apară ulcerații, uneori distructive.

Localizările comune sunt: capul (în particular nasul, buza superioară, obrazul, lobulul urechii) şi gâtul, brațele şi gambele, mai puțin frecvent, trunchiul şi fesele.

Atingerea mucoaselor: mucoasa nazală, bucală sau conjunctivală sunt atinse în multe cazuri, leziunile fiind papilomatoase sau ulcerative. Pe limbă pot fi fisuri profunde, neregulate, dureroase, uneori asociate cu microglosie.

În 40% din cazuri se asociază o limfadenopatie, iar 10-20% au o atingere pulmonară.

Forme clinice:

- forma plană: o placă plană cu suprafața netedă sau cu scuame psoriaziforme şi margini policiclice; ulcerarea nu este comună;

- forme hipertrofice: un grup de noduli proeminenți moi sau mase vegetante hiperkeratozice, cu tendință marcată de a ulcera;
- forme ulcerative: se produc zone de necroză şi dacă este atins cartilajul nazal sau auricular se produce o distrucție extensivă.

Complicații: edem, stază limfatică, erizipele recurente, elefantiazis, carcinom scuamocelular pe cicatrice, sarcom etc.

Diagnostic diferențial: lupus eritematos discoid (eritem, scuame şi atrofie), sifilidele terțiare (noduli roşii-maronii, duri, cu aranjament figurat, care se vindecă cu cicatrici atrofice), lepra (papule eritematoase sau hiperpigmentate şi tuberculi, cu predilecție pentru părțile reci ale corpului; anestezia extremităților), leishmaniaza lupoidă, micozele profunde, piodermita vegetantă cronică, sarcoidoza, alte infecții micobacteriene, psoriazisul, rozaceea, milium coloid etc.

- **Scrofuloderma**: este o gomă tuberculoasă subcutanată rezultând din atingerea prin contiguitate a pielii de deasupra altui proces tuberculos (limfadenită tuberculoasă, tuberculoză osoasă şi articulară sau epididimită).

Aspecte clinice: leziunea se prezintă ca un nodul subcutanat dur, inițial mobil, care se măreşte şi devine moale, perforează şi elimină un material purulent sau cazeos prin ulcere şi sinusuri liniare sau serpiginoase, cu margini albăstrui, fundul granular şi baza moale. În evoluție se dezvoltă cicatrici ca bride proeminente.

Localizările cele mai comune includ părțile laterale ale gâtului, regiunile parotidiană, submandibulară sau supraclaviculară, rar membrele sau trunchiul.

Tuberculosis fistulosa subcutanea este întâlnită la adulți între 30 şi 50 ani prezentându-se ca o fistulă anală cronică, fiind prins tractul intestinal, în special rectul, ca punct de plecare a infecției (majoritatea cazurilor). Evoluția este frecvent spre stricturi anale şi atingerea scrotului. Pot fi una sau mai multe fistule.

Diagnostic diferențial în scrofuloderma: goma sifilitică, micozele profunde (sporotrichoza, actinomicoza), acne conglobata, infecții micobacteriene atipice, lymphogranuloma venereum (localizare inghinală şi perineală) etc.

- **Goma tuberculoasă (abcesul metastatic tuberculos)**: este o gomă tuberculoasă datorată diseminării hematogene a micobacteriilor.

Aspecte clinice: leziunea este un nodul subcutanat singular, sau pot fi leziuni multiple, inițial dure, care devin fluctuente, invadează suprafața pielii şi se deschid formând ulcerații şi sinusuri. Localizările comune sunt: trunchiul, membrele şi capul.

Apare uzual la copiii cu imunitate scăzută prin malnutriție, infecții intercurente sau stări de imunodeficiență. Un aspect aparte remarcat este mastita cronică cu abcedare şi formare de fistule.

Diagnostic diferențial: goma sifilitică, micozele profunde, paniculita, hidradenita supurativă ş.a.

- **Tuberculoza orificială (ulcerul tuberculos acut)**: este o infecție tuberculoasă a mucoasei sau pielii din jurul orificiilor naturale, datorată autoinoculării micobacteriilor la o persoană cu tuberculoză internă avansată (pulmonară, intestinală sau genitourinară).

Tablou clinic: persoana afectată este uzual un adult (mai frecvent un bărbat) cu tuberculoză de lungă durată. Leziunile se întâlnesc mai frecvent în cavitatea bucală, în special pe limbă (vârful şi marginile laterale), de asemenea pe palatul moale şi dur, în cavitatea dentară urmând unei extracții, rar pe buze. Alte localizări sunt: pe şi în jurul anusului, la meatul urinar, pe organele genitale.

Leziunea este un mic nodul gălbui sau roşu care se deschide rapid pentru a forma un ulcer superficial, circular sau neregulat, cu margini albăstrui neregulate şi baza moale, nedureros. Suprafața, cu multiple granulații gălbui, este acoperită de o pseudomembrană.

Ulcerul este singur sau multiplu şi întotdeauna depăşeşte 2 cm în diametru.

Diagnostic diferențial: aftele, leziunile sifilitice, carcinomul.

- **Tuberculoza acută miliară a pielii**: este o manifestare cutanată extrem de rară, întâlnită la sugari şi copii, dar de asemenea la persoane în vârstă, datorată unei diseminări hematogene a micobacteriilor de la un focar meningial sau pulmonar. Poate urma infecțiilor care duc la depresie a apărării imunitare (rujeolă, SIDA).

Aspecte clinice: leziunile sunt macule eritematoase sau papule purpurice, diseminate pe suprafața cutanată. Uneori se dezvoltă vezicule sau o necroză centrală şi se formează cruste. După detaşarea crustei, o mică ombilicare va rămâne.

Testul la tuberculină este negativ.

Diagnostic diferențial: alte erupții maculopapuloase sau purpurice.

- **Tuberculoza eruptivă (tuberculide)**

Definiție: este un grup de manifestări recurente diseminate ale pielii ca răspuns la un focar intern de tuberculoză, cu involuție spontană.

Manifestări clinice

  - **Lichen scrofulosorum**: este o erupție lichenoidă întâlnită la copii şi adulți cu tuberculoză.

Tablou clinic: leziunile sunt papule mici (2-4 mm), ferme, gălbui sau roşii-maronii, foliculare sau parafoliculare, cu suprafața plană sau uşor keratozică (ca „un spin") sau cu o scuamă fină. Ocazional sunt surmontate de pustule. Sunt uzual dispuse pe trunchi, grupate în plăci

lichenoide, persistând timp de luni, cu involuție spontană, fără a lăsa cicatrici.

Diagnostic diferențial: lichenul plan (papule plane, poligonale, violacei, strălucitoare într-o incidență anumită a luminii), lichen nitidus (papule de la un vârf de ac la un cap de bold, plane sau cu suprafața convexă, netede), sifilisul secundar, keratosis spinulosa, sarcoidoză, erupții medicamentoase ş.a.

- **Tuberculidele papulonecrotice (foliclis, acnitis)**: este o erupție simetrică de papule necrotice, afectând uzual membrele şi fața şi vindecându-se cu cicatrici. Adulții tineri sunt predominent atinşi, mai ales femeile (3:1), dar de asemenea sugarii şi copiii. Evidența unei tuberculoze active în antecedente sau în momentul evoluției tuberculidelor este regăsită la 1/3 – 2/3 din pacienți. Testul la tuberculină este pozitiv şi poate determina o reacție necrotică.

Aspecte clinice: sunt pusee recurente de apariție a unor papule de 2-8 mm diametru, de culoare roşie închisă, ferme, nedureroase. Leziunile devin pustuloase sau se dezvoltă o necroză centrală, rezultând o crustă aderentă, după detaşarea căreia rămâne un ulcer crateriform. Rezoluția spontană este cu cicatrici deprimate, varioliforme, dar noi izbucniri pot apare timp de luni sau ani. Localizările comune sunt: genunchii şi coatele (partea de extensie), mâinile şi picioarele, fesele, partea de jos a trunchiului. Alte localizări sunt fața, urechile şi penisul.

Tuberculidele papulonecrotice pot fi întâlnite în asociere cu alte manifestări cutanate de tuberculoză, în particular erythema induratum sau scrofuloderma, arterită tuberculoasă şi gangrenă (la adulți tineri africani). Poate de asemenea să apară un lupus vulgar pe leziunile papulonecrotice.

Diagnostic diferențial: vasculita necrotică, sifilisul secundar, pityriasis lichenoides et varioliformis, lymphomatoid papulosis, granulomul inelar perforant, colagenoză perforantă, granulomatoza Churg şi Straus ş.a.

- **Tuberculidele nodulare**

Erythema induratum Bazin: este o formă cronică, recurentă, nodulară şi ulcerativă, uzual localizată la gambe, la femeia de vârstă medie.

Aspect clinic: leziunile sunt noduli rău definiți, de 1-2 cm diametru, eritematoşi şi edematoşi, situați pe partea posterioară a gambelor, care pot ulcera. Ulcerațiile sunt superficiale, neregulate, cu margini albăstrui. Rezoluția este înceată. Leziunile ulcerate şi unele din cele neulcerate se pot vindeca cu cicatrici.

Testul la tuberculină este pozitiv.

Diagnostic diferențial: erythema nodosum, vasculita nodulară, poliarterita nodoasă, sifilisul terțiar, paniculitele ş.a.

3.6. Diagnosticul tuberculozei cutanate

Criterii absolute:

- cultura pozitivă pentru *M. tuberculosis* din leziune;
- inoculare cu succes la cobai.

Alte criterii:

- prezența unei tuberculoze active dovedite oriunde în organism;
- prezența de bacili acid-alcoolo-rezistenți în leziunea cutanată;
- histologia: granulom tipic cu necroză de cazeificare în centru, celule gigante, celule epitelioide şi celule mononucleare în jur;
- reacția la tuberculină pozitivă;
- istoric clinic şi semne fizice de tuberculoză;
- efectul terapiei specifice.

Din metodele noi de confirmare a diagnosticului face parte reacția în lanț a polimerazei (PCR) prin care se identifică ADN-ul bacterian în leziuni.

3.7. Tratamentul tuberculozei cutanate

- Chimioterapia şi antibioterapia antituberculoasă: durată scurtă (6-9 luni).

Faza I-a: terapie intensivă pentru distrugerea rapidă a *M. tuberculosis*.

Faza a II-a: terapie de menținere.

Antituberculoasele de **linia I-a esențiale** sunt: isoniazida, rifampicina, rifabutina.

Antituberculoasele de **linia I-a suplimentare** includ: pirazinamida, etambutolul şi streptomicina.

Antituberculoasele de **linia a II-a** sunt: etionamida, viomicina, kanamicina, capreomicina, cicloserina, acidul para-aminosalicilic, chinolonele.

Regim standard medicamentos pentru adulți (Societățile Toracice Britanică şi Americană):

- Isoniazidă: 300 mg/ zi, 6 luni;
- Rifampicină: 450-600 mg/ zi, 6 luni;
- Pirazinamidă: 1,5 – 2,5 g/ zi, primele 2 luni;
- Etambutol: 15 mg/kg corp/ zi, primele 2 luni.

În caz de suspiciune de rezistență la isoniazidă, la persoane HIV negative, se continuă tratamentul cu rifampicină şi etambutol, cu sau fără asociere cu pirazinamidă, timp de 12-14 luni.

Pentru persoane HIV pozitive se recomandă tripla asociere rifampicină, etambutol şi pirazinamidă timp de 18-24 luni.

- Tratamentul chirurgical: în scrofuloderma, lupus vulgaris (leziuni mici), tuberculoză verucoasă (placă mică).
- Măsuri generale: îmbunătățirea stării generale de sănătate şi a nutriției.

3.8. Profilaxia:

- tratamentul focarului profund de tuberculoză;
- limitarea răspândirii infecției.

4. Scabia

Este o boală a omului şi unor animale cauzată de acarieni din subordinul *Astigmata*, familia *Sarcoptidae*.

Scabia umană

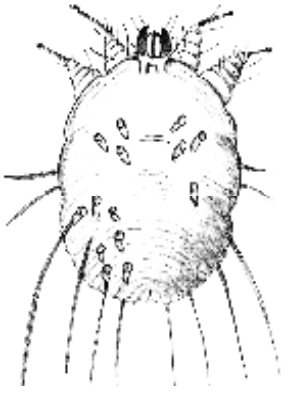


Fig. 7. *Sarcoptes scabiei*

4.1. Etiologie: agentul cauzal este ***Sarcoptes scabiei var. hominis***, un artropod cu un corp ovoidal (femela 0,4-0,3 mm, masculul 0,2-0,15 mm lungime), turtit dorso-ventral, alb-gălbui, marcat prin şanțuri transversale, cu spini (denticle) pe partea dorsală. Are 4 perechi de picioare scurte prevăzute cu ghiare.

Copulația se produce într-un şanț mic excavat de femelă în epiderm. Ouăle (40-50 în total) şi fecalele parazitului sunt depozitate în această galerie. După 3-4 zile apar larve cu 3 perechi de picioare, care ies la exterior. Apoi larvele sapă galerii scurte în care se transformă în nimfe şi ulterior în paraziți adulți, masculi şi femele. Ciclul evolutiv total este de 2-3 săptămâni.

4.2. Epidemiologie: boala afectează toate rasele şi clasele sociale, în întreaga lume. Este mai comună la copii şi adulți tineri, dar poate fi întâlnită la orice vârstă. Incidența pe sexe este probabil egală.

Scabia este uzual transmisă prin contacte umane directe, intime şi prelungite (cadru familial, contact sexual). Se transmit femelele care se deplasează cu uşurință pe suprafața cutanată, având o mobilitate bună la 25-30^{0}C. Transmiterea indirectă prin lenjerie şi îmbrăcăminte este mai puțin importantă.

Perioada de incubație este în medie de 3 săptămâni, mai scurtă în caz de reinfestare.

Incidența scabiei suferă fluctuații ciclice în țările dezvoltate. Explicația ar fi dată prin „teoria imunității gloatei" (herd immunity theory): o epidemie conferă un grad de imunitate populației, incidența bolii scăzând, pentru ca odată cu reapariția unei noi generații de indivizi susceptibili, incidența să crească din nou. În perioada interepidemică sunt purtători sănătoşi care asigură perpetuarea bolii.

Factorii favorizanți sunt socio-economici, demografici, comportamentali (infecție transmisă sexual), medicali (nerecunoaşterea bolii, tratamentul necorespunzător cu corticosteroizi) etc.

4.3. Aspecte clinice: după o perioadă de incubație de 4-6 săptămâni, pruritul domină tabloul clinic, fiind în mod particular nocturn.

Leziunile cutanate sunt caracteristice şi necaracteristice.

Leziunile caracteristice legate direct de prezența parazitului sunt:

- şanțul scabios: o linie sinuoasă, uşor proeminentă, brună, produsă de către femela care sapă o galerie sub stratul cornos pentru a-şi depune ouăle.

Şanțurile scabioase pot fi puține sau numeroase, localizate pe părțile laterale ale degetelor de la mâini, în spațiile interdigitale, pe părțile laterale ale mâinii, la pumn, la nivelul organelor genitale externe (la bărbat), în jurul mamelonului, pe palme şi tălpi la copii, pe cap şi gât la sugari, pe trunchi la bătrâni şi copiii mici. Paraziții preferă zonele cutanate lipsite de păr, cu producție scăzută de sebum.

La capătul distal al şanțului scabios se găseşte o mică proeminență (eminența acariană), unde se află parazitul femelă, care rămâne la nivelul galeriei, unde moare, neputând ieşi la exterior din cauza orientării spinilor de pe partea dorsală a corpului.

- vezicula perlată, este o veziculă bombată, ca o perlă, situată în apropierea capătului distal al şanțului scabios sau mai la distanță, mai ales pe părțile laterale ale degetelor. La sugari se pot forma veritabile bule, în special pe palme şi tălpi.

Leziunile necaracteristice sunt:

- papule mici eritematoase sau papulo-vezicule dispuse predominent pe părțile laterale ale degetelor de la mâini, pe partea de flexie a pumnilor, partea de extensie a coatelor, peretele anterior al axilelor, în regiunea areolară, pe abdomen (în particular în zona periombilicală), pe fese şi coapse, genital (la bărbat) şi perigenital (la femeie).
- noduli inflamatori, intens pruriginoşi, localizați în axile, inghinal, pe scrot, penis, abdomen şi oriunde la sugari. Ei persistă timp de săptămâni şi luni după tratament.
- escoriații, ca un rezultat al gratajului.

Alte forme de scabie:

- **Forma atenuată**, la persoane cu o igienă foarte bună: leziunile sunt discrete şi şanțurile scabioase sunt dificil de găsit. Pe prim plan este pruritul nocturn, boala fiind cu uşurință incorect diagnosticată;
- **Scabia incognito**: apare la persoane tratate cu corticosteroizi (topic sau sistemic), simptomele scabiei fiind mascate. Leziunile au o distribuție extinsă şi sunt atipice;
- **Scabia nodulară**: nodulii roşii-bruni, pruriginoşi (mai mult de 12 mm în diametru) sunt distribuiți pe părțile acoperite (organele genitale externe masculine, stinghii, regiunea axilară etc.). Ei reprezintă o reacție de hipersensibilitate la resturi ale parazitului. În unele cazuri pot fi singura manifestare a bolii. Pot persista peste 1 an cu tot tratamentul antiscabios corespunzător.
- **Scabia crustoasă (norvegiană)**: se poate întâlni la persoane debilitate, cu boli psihice, neuropatie senzorială sau pareză, la pacienții imunodeprimați (SIDA, post transplant, corticoterapie sistemică), după folosirea neadecvată a unor corticosteroizi fluorurați puternici. Populația de paraziți poate număra milioane, fiind o formă foarte contagioasă de boală.

Leziunile sunt scuamo-crustoase, groase, pe mâini şi picioare, la coate, pe umeri, scalp. Palmele şi tălpile pot fi neregulat îngroşate şi fisurate. Unghiile sunt distrofice. Poate fi o erupție eritemato-scuamoasă pe față, gât, scalp, trunchi care se poate generaliza. Pruritul este absent sau discret, ocazional poate fi sever. Poate fi prezentă în unele cazuri o limfadenopatie generalizată. Eosinofilia este frecventă.

- **Scabia la sugari şi copii mici**: leziunile pot fi localizate pe cap, gât, palme şi tălpi. Veziculele sunt comune şi pot să se formeze veritabile bule. Noduli scabioşi pot fi periaxilar. Eczematizarea extensivă este frecvent prezentă.
- **Scabia la persoane în vârstă**: atingerea spatelui poate fi prezentă. Pruritul este sever.

Sensibilizarea alergică la parazit sau produsele sale este importantă în determinarea pruritului şi leziunilor papuloase şi veziculoase. Sunt implicate reacții de hipersensibilitate de tip imediat şi de tip întârziat.

4.4. Diagnostic de laborator

- examenul microscopic al materialului obținut prin grataj sau chiuretare din şanțul scabios (dacă este posibil din eminența acariană), după tratare cu hidroxid de potasiu 40%, poate identifica acarianul femel, ouă sau fecale. Punerea în evidență a paraziților în leziunile necaracteristice este dificilă, excepție făcând scabia crustoasă.
- examenul histologic (MO, colorație HE), poate evidenția parazitul femelă în galerie.

4.5. Diagnostic pozitiv

Elementele pentru diagnosticul pozitiv al scabiei în ordinea importanței sunt următoarele:

- pruritul nocturn;
- erupția cutanată, cel mai adesea cu leziuni necaracteristice, papulo-veziculoase, dar dispuse pe zonele de elecție ale scabiei;
- contextul epidemiologic familial;
- examenul microscopic direct: poate fi negativ la o proporție din cazurile de scabie; examenul histologic este recomandat în situații excepționale;
- tratamentul de probă: dispariția pruritului şi leziunilor cutanate în urma tratamentului specific.

4.6. Diagnosticul diferențial

- prurigo: erupție diseminată papuloasă sau papulo-veziculoasă, cu prurit diurn şi nocturn;
- lichenul plan: papule plane, poligonale, violacei, strălucitoare în anumite incidențe ale luminii, dispuse pe zone de elecție (fața de flexie a pumnilor şi antebrațelor, flancurile abdomenului, lombo-sacrat); prurit diurn şi nocturn;
- şancrul sifilitic crustos al tecii penisului: leziune erozivă, crustoasă, cu baza infiltrată, nepruriginoasă;
- sifilidele papuloase: papule rotund-ovalare, cât un bob de linte, roşii-arămii, cu suprafața convexă, cu guleraş de descuamație, nepruriginoase;
- urticaria: papule edematoase, pruriginoase, fugace;
- pediculoza capului: prurit generalizat, mai ales al spatelui, leziuni papuloase eritemato-edematoase, escoriații;
- scabia de origine animală: erupția limitată pe zone de contact cu animalul infestat, leziuni papulo-veziculoase pruriginoase, lipsa şanțurilor scabioase, leziuni de grataj;
- înțepăturile de insectă: macule hemoragice, apoi papule eritemato-edematoase, pruriginoase;
- dermatita herpetiformă: papule şi plăci eritemato-edematoase pe care apar bule mici, grupate herpetiform; prurit, usturime, durere, care preced apariția leziunilor cu lichid ş.a.

4.7. Complicații

- infecția bacteriană secundară (impetigo, ectimă, furuncule, limfangită ş.a.); glomerulonefrita poate urma acesteia în cazul etiologiei streptococice (tulpină nefritogenă de streptococ betahemolitic);

- eczema (în particular în zona areolei mamare la femeie), este necesară excluderea altor eczeme, a bolii Paget a sânului;
- lichenificarea, în cazuri cu diagnostic întârziat.

4.8. Tratamentul scabiei

- **Terapia topică:**
  - Sulful precipitat (Unguent cu sulf®), 10% în vaselină pentru adulți şi 2,5% pentru sugari, aplicat timp de 5 zile şi îndepărtat prin spălare la 24 ore de la ultima aplicație. Este eficient dar mirosul este dezagreabil şi poate cauza iritație;
  - benzoatul de bezil (Ascabiol, Benzocide®), emulsie 25%, o aplicație pentru 24 ore, 2-3 aplicații în zile succesive sau separate prin intervale de o săptămână. Poate fi iritant.
  - lindanul (gama benzen hexaclorid) (Lindanest®), 1% loțiune, o singură aplicație, pentru 12-24 ore, îndepărtat prin spălare. Se absoarbe prin pielea în special erodată şi pot apare efecte secundare neurologice, toxicitate hepatică. Este contraindicat la copiii sub 5 ani, la femeia însărcinată sau care alăptează.
  - malathionul (Specifthir®), 0,5% într-o bază apoasă, îndepărtat prin spălare după 24 ore; a doua aplicație după câteva zile;
  - piretrinele (compuşi naturali cu acțiune insecticidă, cu toxicitate scăzută pentru om) şi piretroizii sintetici (Piretroid S®, Spregal®) sunt cei mai folosiți actualmente.

    Permethrin-ul, piretroid sintetic, sub formă de cremă sau soluție 5%, se aplică o singură dată, fiind îndepărtat prin spălare după 8-12 ore.
  - monosulfiramul, soluție 25% în alcool metilic, diluat cu 2-3 părți apă imediat înainte de aplicare, pentru a forma o emulsie este aplicat zilnic pentru 2-3 zile. Se poate întâlni un efect antabuse dacă se ingeră alcool în timpul sau imediat după tratament.
  - crotamitonul, cremă 10%, este aplicat zilnic timp de 5 zile. Poate produce methemoglobinemie. Este contraindicat la copilul sub 30 luni.
  - thiabendazolul, cremă 10%, mai multe aplicații în zile consecutive.

- **Terapia sistemică**
  - Ivermectine (Stromectol®), 200 µg/kg, într-o priză unică per os, à jeun; este contraindicat la copii cu greutatea sub 15 kg. În unele cazuri cu răspuns incomplet se poate repeta la 8-10 zile.

Instrucțiuni specifice pentru tratament

- după o baie caldă, se aplică medicația topică pe întreaga suprafață a pielii, de la gât în jos, cu masaj uşor. Sugarii vor fi tratați pe întreaga suprafață a corpului;
- se vor trata simultan toți membrii familiei şi alte persoane în contact strâns cu bolnavul; ca şi contacții sexuali;
- dezinfectarea îmbrăcămintei şi lenjeriei: după menținerea 7-10 zile în saci de plastic, ermetic închişi, poate fi spălată obişnuit;
- infecția secundară trebuie să fie tratată cu antibiotice sistemic şi topic;
- dacă este prezentă eczematizarea, trebuie să fie folosit un scabicid neiritant, asociat cu corticosteroizi topici.

4.9. Profilaxie

- diagnosticul corect şi tratamentul antiscabios bine condus;
- măsuri educaționale.

5. Pediculozele

Fig. 8 *Pediculus humanus*

Fig. 9 *Pthirius pubis*

5.1. Etiologie: agenții etiologici sunt paraziți hematofagi din subordinul ***Anoplura***, familia ***Pediculidae***. Sunt două specii:

- *Pediculus humanus*, cu 2 subspecii: *Pediculus humanus capitis* şi *Pediculus humanus humanus (corporis)*;
- *Pthirus pubis.*

Pediculus humanus capitis (păduchele de cap): femela adultă are 3-4 mm lungime, culoarea gri-albicioasă. Masculul este puțin mai mic. Parazitii au 3 perechi de picioare de lungime egală, prevăzute cu gheare adaptate pentru a se agăța de firele de păr. Corpul este turtit dorso-ventral.

Femela este capabilă să depună în decursul vieții 300 de ouă, care sunt cimentate de tija părului printr-o substanță chitinoasă secretată de glande accesorii ale parazitului, care se solidifică în contact cu aerul. După 8 zile, din ouă apar nimfe, care după alte 8-10 zile devin adulți.

Pediculus humanus humanus (păduchele de corp): este aproape identic ca aspect cu păduchele de cap şi dezvoltarea este similară. Habitatul său natural este îmbrăcămintea şi ouăle sunt cimentate de fibrele acesteia.

Pthirus pubis (păduchele pubian): femela adultă are 1,5-1 mm, masculul este mai mic. Ei au un cap îngust şi un corp turtit dorso-ventral. Cea de a 2-a şi a 3-a pereche de picioare prezintă gheare ca nişte cleşti. Ouăle sunt cimentate de firele de păr.

5.2. Epidemiologie

Pediculoza capului este larg răspândită pe glob. Pediculoza corpului este acum rară în țările dezvoltate. Incidența exactă a pediculozei pubiene este necunoscută, dar este o boală frecventă la adulții tineri, cu activitate sexuală.

Transmiterea este uzual directă în pediculoza capului (contactul unui cap cu altul, mai ales la copii, în mediul şcolar) şi pediculoza pubiană (prin contact sexual) şi indirectă în pediculoza corpului (prin folosirea îmbrăcămintei infectate).

5.3 Manifestări clinice

Pediculoza capului: este mai frecventă la copii, dar se întâlneşte de asemenea şi la adulți.

Se limitează obişnuit la atingerea scalpului, în particular regiunea occipitală şi zona preauriculară. Rar atinge barba sau alte zone piloase.

Pruritul la nivelul scalpului este simptomul caracteristic, fiind difuz sau cu predominență retroauricular şi occipital, extinzându-se pe gât. Leziuni papuloase pruriginoase pot fi remarcate pe ceafă şi umeri şi ocazional poate apare o erupție maculopapuloasă pruriginoasă generalizată.

Infecția bacteriană secundară este rezultatul gratajului. În cazurile severe puroiul poate produce aglutinarea firelor de păr, aspect care a primit denumirea de „plica polonica”. Limfadenopatia regională şi febra nu sunt comune.

Ouăle paraziților (lindeni) sunt identificate cu uşurință în regiunea occipitală şi parietală. Adulții şi nimfele nu sunt observați frecvent, dar pot fi văzuți în caz de infestare masivă.

Pediculoza corpului

Pruritul este singurul simptom în multe cazuri şi este rezultatul sensibilizării la antigene din saliva parazitului.

Leziunile inițiale sunt macule hemoragice pe locurile unde paraziții înțeapă pielea pentru a suge sângele gazdei. Se dezvoltă apoi papule urticariene tranzitorii. Pe trunchi şi gât sunt numeroase escoriații verticale datorate pruritului intens şi gratajului.

Infecția bacteriană secundară poate complica boala.

În cazurile cronice pot fi observate leziuni pigmentare şi cicatriciale în regiunea interscapulară („maladia vagabonzilor”).

Numeroase ouă se găsesc în cusăturile îmbrăcămintei şi lenjeriei (în particular în jurul axilelor, în zona taliei şi gulerului). Paraziții adulți pot fi absenți pe corp, dar pot fi găsiți în lenjerie şi îmbrăcăminte.

Pediculoza pubiană (Ftiriaza)

Pruritul este simptomul principal, apărând în special seara şi noaptea. Ocazional pot fi văzute macule mici, gri-albăstrui (*macule caeruleae*), pe abdomenul inferior şi coapse, produse de acțiunea salivei parazitului asupra sângelui gazdei. Au fost de asemenea raportate bule. Escoriațiile pot duce la piodermizări, cu limfadenite şi febră.

Inspecția zonei pubiene evidențiază paraziții adulți sub forma unor mici pete gri, agățați de firele de păr, foarte aproape de suprafața pielii şi ouăle ataşate de tijă, ca mici mase rotunjite. Fecalele paraziților sunt vizibile ca mici depozite ruginii pe piele şi păr.

Pot fi atinse şi alte zone piloase ale corpului, cu peri scurți ca: sprâncenele, genele (la copii), barba, axilele, părul areolelor mamare, de la marginea scalpului, de pe corp (în caz de infestare masivă la bărbat). Rar pot apare semne generale: slăbiciune, anorexie, febră, cefalee, limfadenopatii şi leucocitoză.

Piodermitele secundare pot fi de asemenea remarcate.

5.3. Diagnostic paraclinic

Dermatoscopia digitală poate evidenția paraziții vii în cazul când examenul clinic cu lupa este neconcludent.

Examenul în lumină polarizată este mai convingător.

5.4. Diagnostic diferențial

Pediculoza capului: tinea capitis, dermatita seboreică, eczema, psoriazisul.

Pediculoza corpului: escoriațiile neurotice, piodermite, eczemă.

Pediculoza pubiană: pruritul vulvar, foliculitele, blefarita (pentru atingerea genelor).

5.5. Tratament

Pediculoza capului

Tratamentul trebuie să distrugă paraziții adulți şi ouăle.

Din compuşii utilizați sunt:

- lindanul (gamabenzen hexaclorid) şampon, 30-40 ml, aplicat pentru 4 minute. Tratamentul se repetă după 7 zile, nefiind ovocid, ci numai pediculicid. Dezvoltarea rezistenței şi neurotoxicitatea potențială au făcut ca astăzi să fie înlocuit de alte substanțe.

- malathionul şi carbarylul, insecticide inhibitoare de acetilcolinesterază, sunt folosite sub formă de loțiune 0,5%, o aplicație pentru 12 ore. Tratamentul este de asemenea repetat după 7 zile, deşi are şi acțiune ovocidă. Poate apare rezistența la aceste substanțe.
- piretrinele, insecticide naturale, extrase din pulberea de flori de piretru, cu toxicitate scăzută pentru om, sunt folosite sub formă de loțiune (Pedimor®), şampon (Lyclear®) sau cremă (Pedex®). Au acțiune pediculicidă şi ovocidă.

Loțiunea este aplicată nediluată, până ce scalpul este în întregime umed şi lăsată timp de 10 minute. O a doua aplicație peste 7 zile este bine să fie făcută.

- permethrinul, un piretroid sintetic, este utilizat sub formă de loțiune sau cremă 1%, pentru 10 minute. Este suficientă uzual o singură aplicație.
- crotamitonul (Eurax®), loțiune 10%, este aplicat pentru 10 minute. O a doua aplicație după 7 zile este necesară.
- Para plus® spray, conține permethrin şi malathion şi este aplicat pentru 10 minute. Se poate face o a doua aplicație peste 7 zile.
- ivermectin, 200μg/ kg, oral, repetat după 7 zile, este foarte eficient.

În caz de piodermizări secundare se vor administra antibiotice sistemic şi/ sau topic, în funcție de tipul manifestării. Eczematizarea va fi tratată cu medicație antialergică sistemic, corticosteroizi topic.

Îndepărtarea ouălor moarte se realizează prin aplicarea de soluție de acid acetic 5%, care dizolvă învelişul chitinos şi pieptănarea cu un pieptene des.

Toată lenjeria (prosoape, lenjerie de pat, bonete) trebuie să fie tratată prin fierbere şi călcare. Articolele de îmbrăcăminte care nu pot fi spălate, vor fi tratate prin căldură uscată. Pieptenele şi peria trebuie să fie spălate cu apă fierbinte. Podeaua şi mobila este necesar să fie curățate prin aspirare, pentru înlăturarea firelor de păr căzute.

Pediculoza corpului

Decontaminarea lenjeriei şi îmbrăcămintei este cel mai adesea suficientă.

Căldura uscată este cel mai efectiv mijloc de distrugere a paraziților şi ouălor.

Insecticidele pot fi de asemenea folosite pentru a trata îmbrăcămintea: malathion pudră, permethrin pentru tratarea îmbrăcămintei etc.

Este necesară o baie caldă şi schimbarea lenjeriei şi îmbrăcămintei.

Pediculoza pubiană

Pot fi folosiți pentru terapia topică:

- lindanul şampon, aplicat pentru 5 minute; o a doua aplicație după 7 zile;
- piretrinele: loțiune, aplicată pentru 10 minute; se repetă după 7 zile;
- permethrin loțiune, aplicată pentru 10 minute; a doua aplicație după 7 zile;
- unguentul cu xilol (1 picătură la 1 g vaselină), aplicat 3 zile consecutiv.

- **Pentru infestarea genelor:**
  - îndepărtarea mecanică a paraziților şi ouălor cu o pensă fină;
  - petrolatum (vaselină simplă), de 2 ori pe zi, pentru 8 zile;
  - malathion, cremă 0,5%, pentru 10 minute;
  - permethrin, cremă 5%, pentru 10 minute;
  - fluoresceină soluție 10-20%;
  - crioterapie.

Contacții sexuali trebuie să fie tratați simultan.

Pentru tratarea îmbrăcămintei se recomandă căldura uscată, iar pentru lenjerie, fierberea şi călcarea.

Insecticidele pentru îmbrăcăminte pot fi de asemenea folosite.

5.6. Profilaxie

Măsurile de profilaxie includ:

- îmbunătățirea igienei individuale;
- controlul periodic în colectivitățile de copii;
- măsuri educaționale.

6. Viroze cutaneo-mucoase

6.1. Etiologie

Virusurile sunt agenți infecțioşi care nu posedă ribosomi funcționali sau alte organite celulare şi se multiplică numai în interiorul celulelor, folosind aparatul de sinteză al celulelor gazdei pentru a-şi produce componenții proprii.

Genomul viral are un singur acid nucleic, fie acid dezoxiribonucleic (ADN), fie acid ribonucleic (ARN).

Virionul este o particulă în care miezul central format din acidul nucleic este înconjurat de un înveliş proteic protector numit capsidă. Unele virusuri au de asemenea o anvelopă externă lipoproteică.

Virusurile se replică în interiorul celulelor prin sintetizarea separată a variatelor lor componente structurale şi apoi asamblarea lor în multipli virioni. În timpul acestui proces celula poate fi distrusă sau poate fi lezată tranzitoriu.

Infecțiile virale pot afecta pielea pe 3 căi diferite:

- inocularea directă;
- infecția sistemică;
- extensia locală de la un focar intern.

Imunitatea umorală şi imunitatea mediată celular, sunt ambele implicate în cursul infecțiilor virale.

6.2. Manifestări clinice

Infecții produse de virusul papilomului uman (grupul papova)

Etiologie

Papovavirusurile sunt virusuri care conțin ADN dublu-stratificat, caracterizate printr-o creştere înceată.

Virusul papilomului uman este un virus mic, neanvelopat, cu 72 capsomere într-o capsidă cu simetrie icosaedrică. Au fost identificate mai mult de 120 tipuri antigenice. Produce o proliferare a celulelor epiteliale scuamoase.

Infecții cutanate

- Verucile: sunt comune la copii, între 12 şi 16 ani.
  - Verucile plane (verruca plana): leziunile sunt papule uşor proeminente, cu suprafața plană, netedă sau fin granulată, de 2-4 mm diametru, rotunde sau poligonale, de culoarea pielii, gri-gălbui sau maronii. Localizările comune sunt fața (pe obraji, nas, în jurul gurii), fruntea, dosul mâinilor, dar pot fi interesate gâtul, pumnii, genunchii, fluierul piciorului. Este caracteristic aranjamentul liniar, pe locul unei escoriații sau plăgi zgâriate. Numărul leziunilor poate fi de la 2-3 la mai multe sute. Regresia spontană poate fi remarcată.

    Tipurile antigenice în cauză sunt 3 şi 10 şi mai rar 27 şi 41.

    Diagnosticul diferențial include: lichenul plan, moluscum contagiosus, lentigo sau efelide (pentru leziunile pigmentate) ş.a.
  - Verucile vulgare (verruca vulgaris): sunt inițial papule cu suprafața netedă care se transformă după săptămâni în leziuni hiperkeratozice, verucoase, de culoarea pielii sau cenuşii, uneori maronii, cu diametrul între 0,25 şi peste 1 cm. Pot forma prin confluare mase mari sau plăci verucoase.

    Uneori apare inițial o singură verucă (veruca mamă) care se măreşte încet şi după un timp adesea îndelungat, alte veruci noi, care izbucnesc eruptiv.

Localizările comune sunt: dosul mâinilor şi degetelor, zona periunghială, mai rar genunchiul, în jurul organelor genitale, pe dosul piciorului şi degetelor de la picior, dar pot fi întâlnite oriunde pe suprafața pielii.

Verucile vulgare se întâlnesc mai frecvent între 5 şi 20 ani. În jur de 65% dispar spontan în 2 ani de la apariție.

Tipurile antigenice implicate sunt 2, 4 şi 29, mai puțin frecvent 1, 4, 7 şi altele.

Diagnosticul diferențial include: tuberculoza verucoasă, carcinomul scuamocelular, keratoacantomul, lichenul plan verucos ş.a.

- Verucile plantare şi palmare: apar inițial ca o papulă mică care se măreşte şi devine rapid o leziune rotundă, bine definită, cu suprafața keratozică, netedă sau rugoasă, înconjurată de un inel cornos, sau delimitată de un şanț superficial. Pliurile cutanate secundare nu continuă pe suprafața verucii. Leziunea se extinde profund şi poate fi foarte dureroasă. La decapare apar puncte mici hemoragice, prin ruperea vârfului papilelor dermice sau pot fi vizibile puncte negre (capilare trombozate).

  În 60-70% din cazuri poate fi o singură verucă, dar pot fi numeroase. În unele cazuri, extensia centrifugă realizează o placă cu veruci mici grupate („veruci în mozaic").

  Veruca tip „myrmecia" este o papulă sau placă moale, inflamată, localizată pe palmă, talpă, în jurul unghiei, mai rar pe pulpa degetelor. Este produsă de tipul 1 al virusului.

  Localizările comune sunt pe punctele de presiune (călcâiul sau capul metatarsienelor).

  Regresia spontană în mai puțin de 1 an este văzută uzual la copii.

  Verucile plantare şi palmare sunt uzual produse de tipurile 1, 2, 4, 10 şi altele ale virusului papilomului uman.

  Tipul 60 produce o formă neobişnuită de verucă cu persistența dermatoglifelor pe suprafața leziunii. Sunt papule de 3-5 mm diametru, uşor proeminente, de culoarea pielii, situate pe zone care nu sunt supuse presiunii. Acelaşi tip antigenic al virusului determină şi chişti verucoşi plantari, prin inplantarea epidermului infectat în derm, situați pe zone expuse presiunii.

  Diagnosticul diferențial include: clavusul (este numai o hiperkeratoză), keratodermia punctată, carcinomul verucos plantar etc.

- Verucile filiforme şi digitate: sunt veruci subțiri, digitiforme, de 3-5 mm lungime, cu baza mai strânsă şi suprafața keratozică. Se întâlnesc obişnuit pe față şi gât (la bărbat), de asemenea pe scalp (la ambele sexe), fiind întotdeauna grupate în mănunchi.

- Epidermodysplasia verruciformis: este o dezordine moştenită în care apare o infecție extinsă şi persistentă cu virusul papilomului uman. Debutul este în copilărie. Multe cazuri sunt autosomal recesive, dar sunt de asemenea raportate forme autosomal dominante şi dominante legate de X.

Leziunile cutanate sunt:

- leziuni asemănătoare verucilor plane, localizate pe față şi membre;
- leziuni verucoase, de tipul verucilor vulgare;
- leziuni maculare roşietice, brune sau acromice, uşor scuamoase, pe trunchi, amintind pitiriazisul versicolor;

Leziunile sunt mai mult sau mai puțin diseminate, simetrice. Au fost remarcate şi atingeri mucoase, pe mucoasa genitală masculină sau mucoasa bucală.

Keratoze actinice, leziuni de boală Bowen şi tumori maligne (carcinoame scuamocelulare) se dezvoltă din leziunile de tipul verucilor plane pe față şi alte zone expuse la soare, în a 3-a şi a 4-a decadă de viață.

Tipurile antigenice comun implicate ale virusului papilomului uman sunt 5, 8, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36-38, 46, 47, 50.

Patofiziologia acestei manifestări pare să fie legată de un defect specific al imunității mediate celular. Pacienții nu pot fi sensibilizați la DNCB, limfocitele T sunt scăzute în sângele periferic şi răspund slab la mitogeni.

Histologic se remarcă că celulele din epidermul superior au o citoplasmă clară, fumurie sau albastru deschis şi un nucleu picnotic central.

Diagnostic diferențial: lichen plan, acrokeratosis verruciformis (o genodermatoză cu leziuni de tipul verucilor plane, cu dispoziție acrală), pitiriazisul versicolor, diskeratoza foliculară etc.

- Papilomul: este o formațiune tumorală pediculată, de mărime variabilă (de la 1 cap de bold la peste 1 cm), de culoarea pielii sau uşor pigmentat, cu suprafața netedă sau aspră, keratozică, moale, nedureros. Poate fi localizat oriunde pe suprafața cutanată, adesea fiind leziuni multiple pe gât, în axile, pe trunchi, pe pleoape.

Infecții mucoase

- Veruci anogenitale (condylomata acuminata): debutează ca mici ridicături care devin vegetații pediculate, roz, moi, cu suprafața neregulată, crestată. Prin confluare se formează mase mari, conopidiforme.

Localizările comune sunt organele genitale (la femeie vulva, partea posterioară a intrândului vaginal, mai rar colul uterin; la bărbat, frenul, şanțul balano-prepuțial, glandul, mai rar meatul urinar, teaca penisului, scrotul), anusul şi perianal, perineul, mai rar pliurile inghinale, excepțional cavitatea bucală.

Alte tipuri de veruci anogenitale sunt verucile plane, localizate în special pe partea cutanată a organelor genitale şi perigenital (teaca penisului,

tegumentul pubian, perianal, inghinal) şi condiloamele plane cervicale. Ambele tipuri, acuminate şi plane, pot coexista. Se pot întâlni de asemenea leziuni de tipul verucilor vulgare pe partea cutanată a organelor genitale.

Verucile anogenitale care se albesc cu acid acetic sunt manifestări subclinice ale infecției cu virusul papilomului uman.

Vulvita cu virusul papilomului uman este o infecție difuză a vulvei, mai recent semnalată, caracterizată prin prurit, fragilitatea mucoasei, dispareunie.

Verucile anogenitale sunt o infecție cu transmitere sexuală, dar un contact direct nevenerian poate fi de asemenea în cauză. Transmiterea de la o verucă prin auto sau heterocontaminare este semnalată. Nou-născutul se poate contamina de la mamă în momentul naşterii şi transmiterea chiar transplacentară a virusului (condiloame prezente de la naştere) este discutată. Transmiterea indirectă, prin obiecte contaminate, este de asemenea posibilă.

Sarcina şi infecțiile genitale favorizează apariția verucilor anogenitale la femeie.

Frecvența este crescută în SIDA, la transplantați şi în alte situații de imunosupresie.

Tipurile antigenice comun întâlnite în verucile anogenitale sunt 6, 11, 42-44.

Durata verucilor anogenitale variază de la câteva săptămâni la mai mulți ani. Recurențele sunt de aşteptat în 25% din cazuri. ADN-ul viral a fost demonstrat în pielea normală clinic şi histologic, adiacentă leziunilor.

Diagnosticul diferențial include: condylomata lata (sunt papule hipertrofice, în sifilisul secundar), pemfigusul vegetant etc.

- Verucile orale: sunt vegetații mici, uşor proeminente, roz sau albe, moi, cu dispoziție pe mucoasa jugală, gingivală sau labială sau pe palatul dur.

Sunt implicate tipurile 6 şi 11 ale virusului. Transmiterea este uneori prin contact orosexual.

- Papilomatoza floridă orală: se prezintă cu vegetații mari, multiple, dure, cu localizare pe mucoasa jugală, labială, mai rar gingivală. Progresia către un carcinom verucos se poate întâlni.

- Papilomatoza laringiană: sunt vegetații multiple, neinvazive care interesează laringele, dar se pot extinde către orofaringe şi epiteliul bronhopulmonar. Simptomele prezente sunt răguşeala şi stridorul. Multe cazuri sunt întâlnite la copil, transmiterea fiind de la mamă, în timpul naşterii.

Tipurile 6 şi 11 ale virusului papilomului uman sunt de obicei implicate.

Displazii şi neoplazii induse de virusul papilomului uman

- neoplazia cervicală intraepitelială şi carcinomul invaziv: virusul papilomului uman este comun detectat în leziuni displazice şi neoplazice ale colului uterin (tipurile 16 şi 18);

- carcinomul şi carcinomul intra-epitelial al vulvei, penisului, anusului: tipurile antigenice implicate sunt 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56;
- leucoplazia orală şi carcinomul: tipul antigenic 16 şi altele;
- papuloza bowenoidă: sunt papule mici, câteodată pigmentate pe suprafețele cutanate şi mucoase ale regiunii anogenitale, la ambele sexe: este detectat tipul antigenic 16, de asemenea pot fi tipurile 18, 31, 32, 34;
- carcinomul intraepitelial cutanat: tipul antigenic 16 a fost de asemenea detectat;
- keratoacantomul: tipurile 25 şi 16 au fost prezente în unele cazuri;
- carcinomul cavităților nazale, esofagului şi laringelui: tipurile 11 şi 16 au fost detectate;
- carcinomul scuamocelular cutanat şi keratozele arsenicale: tipul 41 poate fi detectat;
- condyloma acuminatum gigantum (Buschke-Lowenstein): este o manifestare rară, agresivă, fiind un carcinom verucos. Localizarea obişnuită este glandul la bărbatul nercircumcis, mai rar fiind perianal sau la vulvă. Determină metastaze în ganglionii regionali. este produs de tipul 6 al virusului papilomului uman.

Histologie

Aspectul histologic caracteristic în veruci este vacuolizarea celulelor din stratul granulos şi de sub acesta, fiind întotdeauna prezenți corpi de incluzie bazofili, compuşi din particole virale şi incluzii eosinofile reprezentând keratina anormală. Acest efect citopatic poate arăta detalii tipice pentru tipul de HPV implicat.

Verucile vulgare şi plantare sunt caracterizate prin hiperplazia tuturor straturilor epidermului. Hiperkeratoza este groasă, cu arii de parakeratoză, în special în verucile plantare, iar straturile malpighian şi granulos sunt îngroşate. Papilele dermice sunt alungite şi aplatizate, fiind înclinate înăuntru în centrul verucii.

Verucile plane prezintă o hiperkeratoză de tip lamelar şi acantoză, fără papilomatoză. Celulele epidermice vacuolizate sunt mai numeroase, unele foarte mari.

Verucile ano-genitale prezintă o acantoză şi papilomatoză extreme, dar stratul cornos este mai puțin îngroşat, parakeratozic. sunt multe celule vacuolizate în malpighianul superior. În derm este frecvent edem, iar capilarele sunt tortuoase.

Tratamentul infecțiilor produse de virusul papilomului uman

- Tratamentul topic
  - caustice: acidul monocloracetic, dicloracetic şi tricloracetic, nitratul de argint şi alte chimicale puternic iritante pot fi utilizate în cazul verucilor dar pot cauza durere, bule şi cicatrici.

- acidul salicilic: sub formă de plasture adeziv 40%, sub ocluzie, poate fi folosit în veruci plantare; o combinaţie de acid salicilic şi acid lactic într-un colodion flexibil (Duofilm®), sau acid salicilic într-o bază cu uscare rapidă, aplicate zilnic fără ocluzie în verucile vulgare şi plane şi cu ocluzie în verucile plantare;
- glutaraldehida, 10% în ethanol şi apă, pentru verucile picioarelor; pielea tratată se indurează şi se colorează în brun; poate produce dermatită alergică de contact;
- cantharidina, 0,7% în acetonă şi colodion flexibil, aplicată zilnic în verucile vulgare; produce bule şi hiperpigmentare;
- podofilina (o răşină derivată dintr-o plantă, conţinând mai mulţi compuşi citotoxici), soluţie 25%, aplicată pentru 2-6 ore, apoi îndepărtată prin spălare cu apă şi săpun. În verucile anogenitale poate produce eritem, eroziuni, ulceraţii, durere; este contraindicată în timpul sarcinii (toxicitate sistemică prin resorbţie);
- podofilotoxina (Wartec®; Condilyne®) principalul compus al podofilinei, 0,5% în ethanol, de 2 ori pe zi timp de 3-5 zile, tratamentul fiind repetat după o pauză de o săptămână. Pentru verucile anogenitale este mai puţin iritantă şi toxică decât podofilina;
- 5-fluorouracillul, soluţie 5% sau unguent 5% (Efudix®) aplicat zilnic sub ocluzie, 4 săptămâni, în verucile mâinilor şi condyloma acuminatum. efectele secundare sunt eritem şi eroziuni, hiperpigmentare. Gelul cu fluorouracil/ epinefrină (Accu Site®) poate fi folosit intralezional în condyloma acuminatum.
- bleomicina (Bleomicyne®), 1U/ ml, intralezional, în verucile vulgare; poate produce o necroză tisulară extensivă;
- cidofovirul, un nucleosid analog al deoxicitidinei, care inhibă selectiv ADN polimeraza şi blochează sinteza ADN-ului viral şi replicarea, este folosit sub formă de cremă 1% pentru veruci şi condyloma acuminatum. Efectele secundare locale sunt eritem, eroziuni, senzaţii de prurit şi arsură, hiperpigmentare sau hipopigmentare, cicatrici în unele cazuri;
- sensibilizantele de contact: diphencyprone (DPCP) soluţie sau squaric acid dibutilester (SADBE) soluţie sau dinitroclorbenzen (DNCB) cremă sau soluţie, sunt folosite în veruci şi condyloma acuminatum; efectele carcinogenetice sunt discutabile pentru DNCB;
- interferonul alfa (IFNα) intralezional în veruci şi condyloma acuminatum; este contraindicat în timpul sarcinii;
- imiquimod (Aldara®), cremă 5%, aplicat noaptea, de 3 ori pe săptămână, mai mult de 16 săptămâni, în verucile anogenitale.

Acționează prin stimularea răspunsului imun mediat celular, prin inducerea IFNα şi altor citokine. Efectele secundare sistemice sunt neglijabile şi reacțiile inflamatorii locale, necesare pentru resorbția verucilor, sunt în general bine tolerate şi rezultatele sunt bune;

- crioterapia: cu azot lichid, folosind un aplicator cu tampon cu vată sau criotekul, în verucile vulgare şi plantare, cu zăpadă carbonică, în verucile plane;
- terapia fotodinamică cu acid 5-monoaminolevulinic topic, în veruci palmo-plantare rezistente la alte terapii, cu rezultate în 56% din cazuri după 18 săptămâni.
- metode chirurgicale şi electrochirurgicale: chiuretajul, electrodesicarea, electrocoagularea, laserchirurgia (lasere cu CO_2, ND:YAG ş.a.), chirurgia convențională, sunt folosite în veruci, condyloma acuminatum, papiloame.

  Virusul viabil şi infecțios a fost pus în evidență în fumul sau vaporii care se degajă în urma tratamentului cu laser sau electrocoagulării, fiind posibilități de contaminare a personalului medical implicat în aceste manevre; este necesară folosirea echipamentului de protecție (mască chirurgicală, ochelari).

Sunt de semnalat rezistența şi recurențele, comun întâlnite, pentru oricare din terapiile locale folosite.

- Tratamentul general: este indicat în caz de leziuni extinse, la persoane imunocompromise, în caz de recurențe după multiple terapii topice.

  Din medicațiile care pot fi folosite sunt:

  - metionina, un aminoacid esențial, cu acțiune asupra multiplicării virusului şi imunostimulantă;
  - retinoizii, derivați ai acidului retinoic, cu acțiune pe diferențierea epidermului şi imunostimulatoare, împiedicând replicarea virusului;
  - imunomodulatoarele, ca isoprinosina, levamisolul, interferonul, vaccinul BCG, vaccinul *Corynebacterium parvum* ş.a.
  - vaccinarea HPV este recomandată pentru prevenirea apariției cancerului de col uterin, penian, vulvar, vaginal, verucilor genitale, leziunilor precanceroase şi cancerului anal, papilomatozei laringiene.

    Sunt două tipuri de vaccin HPV: Gardasil®, un vaccin quadrivalent pentru tipurile 6, 11, 16 şi 18 şi Cervarix®, un vaccin bivalent pentru tipurile 16 şi 18. Sunt recomandate curent la fetițe de 11-12 ani şi adolescente de 13-18 ani. La femeia între 19 şi 26 ani, există date insuficiente pentru a

susține sau nu vaccinarea. Peste 26 ani şi la bărbați, vaccinarea nu este curent recomandată.

Pot fi efecte secundare locale (la locul injecției) şi sistemice.

Durata imunității conferite nu este cunoscută.

Infecții produse de poxviridae

- **Nodulii mulgătorilor (paravaccinia)**

Etiologie: agentul etiologic este virusul paravaccinal, care este un parapoxvirus, endemic la bovidee. Este un virus mare care conține ADN. Infecția cu acest virus induce un grad uşor de hiperplazie.

Epidemiologie: boala are o răspândire largă pe glob. Este uzual transmisă la om prin contact direct cu animalul bolnav, cu ocazia mulsului (din leziuni ale mamelelor), sau în cazul infecției bucale (stomatită papuloasă bovină), prin examinarea cavității bucale (veterinari, studenți în medicină veterinară).

Aspect clinic: după o perioadă de incubație de 4-7 zile apare o papulă eritematoasă, uzual pe un deget, care devine într-o săptămână un nodul roşu-albăstrui, ferm, cu o bulă sau o veziculă pe suprafață. Suprafața nodulului se acoperă apoi de o crustă uscată, subțire.

Nodulul este înconjurat de o zonă eritematoasă.

Limfangita poate apare, în caz de suprainfecție microbiană; rar sunt simptome constituționale prezente.

Obişnuit nu sunt mai mult de patru leziuni, pe mână şi antebraț.

Rezoluția este fără cicatrici în 4-6 săptămâni.

Diagnostic diferențial: orful, furunculul, antraxul, granulomul piogenic, infecțiile micobacteriene atipice, şancrul sifilitic ş.a.

Histologie: aspectele histologice sunt asemănătoare cu acelea remarcate în orf (prezentate ulterior).

Tratament şi profilaxie

- antiseptice pentru prevenirea suprainfecției microbiene.
- terapie simptomatică.
- prevenirea prin izolarea animalelor bolnave.

- **Ecthyma contagiosum (orf)**

Etiologie: virusul orfului este un parapoxvirus conținând ADN, endemic la oi, capre şi alte ovidee.

Epidemiologie: nu sunt date sigure privind incidența în diverse regiuni din lume. Transmiterea directă, din leziuni active de la animale, este cea mai comună. Transmiterea prin obiecte contaminate este de asemenea remarcată, dar contaminarea interumană este excepțională.

Aspect clinic: după o perioadă de incubație de 5-6 zile apare o papulă roşie, fermă, care se măreşte transformându-se într-un nodul de 2-3 cm diametru, cu o bulă sau o pustulă pe suprafață. Mai târziu, în centru se

formează o crustă groasă, înconjurată de un inel violaceu sau gri şi de o zonă de eritem. Un stadiu papilomatos poate apare, dar apoi nodulul se aplatizează, crusta se detaşează şi se ajunge la vindecare. Leziunile sunt solitare sau puține ca număr. Localizările comune sunt: degetele, mâinile şi antebrațele, dar pot apare leziuni şi pe față. Limfangita şi adenita, prin suprainfecție bacteriană, pot fi întâlnite.

Manifestări de tip eritem polimorf sau erupții veziculoase pot apare secundar infecției.

Rezoluția spontană a leziunilor se produce în 3-6 săptămâni.

Apariția în cursul ultimului trimestru al sarcinii nu afectează fătul.

Diagnostic diferențial: nodulii mulgătorilor, impetigo, granulom piogenic, furuncul, herpes digital, şancru sifilitic, infecții cu micobacterii atipice, antrax ş.a.

Histologie: keratinocitele din 1/3 superioară a epidermului sunt vacuolizate şi prezintă incluzii eosinofile intracitoplasmatice, în stadiile inițiale. Incluzii intranucleare sunt ocazional văzute. Dermul papilar este edematos şi un infiltrat dens limfohistiocitar, cu neutrofile şi eosinofile de asemenea, este prezent, extinzându-se în dermul profund. În dermul superior este o proliferare masivă capilară şi vasodilatație.

Particolele virale sunt puse în evidență prin microscopie electronică, având dimensiuni de 200-380 nm şi aspectul de cărămidă.

Alte investigații de laborator includ cultura (pe culturi de țesuturi), investigațiile serologice etc.

Tratament

Nu există un tratament antiviral specific pentru orf.

Antibioticele antimicrobiene sunt recomandate în caz de suprainfecție.

Izolarea animalelor infectate împiedică răspândirea bolii.

- **Moluscum contagiosum**

Etiologie: virusul moluscumului contagiosum este un virus din genul Molluscipox, mare, conținând ADN. Au fost identificate două tipuri antigenice diferite (I şi II).

Epidemiologie: boala este larg răspândită în lume. Afectează uzual copiii, adulții activi sexual, persoanele cu stări de imunodeficiență. Folosirea piscinelor a fost corelată cu infecția la copil. La adulți transmiterea prin contact sexual este comună. Transmiterea prin obiecte contaminate a fost raportată. Autoinocularea se întâlneşte comun.

Cele două tipuri ale virusului se întâlnesc atât în localizările genitale, cât şi extragenitale. Este prevalent tipul I exceptând persoanele infectate cu virusul imunodeficienței umane.

Dintre factorii favorizanți sunt infecția cu virusul imunodeficienței umane, sarcoidoza, starea de atopie etc.

Aspect clinic: perioada de incubație variază între 2 şi 6 săptămâni. Leziunile sunt noduli albi sau rozii, fermi, ombilicați, de 5-10 mm diametru. La

exprimarea între două degete, din centrul ombilicat apare o substanţă albă, păstoasă. Obişnuit sunt leziuni multiple, grupate sau diseminate. Localizările habituale sunt la faţă, pe pleoape, trunchi şi organele genitale în zonele temperate şi pe membre în zonele tropicale. Rar pot fi atingeri bucale sau conjunctivale. Leziunile produse de tipul I sau II al virusului sunt clinic de nedistins.

În cursul unor stări de imunodeficienţă, în special în SIDA, erupţia este extinsă sau pot fi leziuni gigante.

La adulţi transmiterea este obişnuit cu ocazia contactului sexual, fiind afectate zonele genitală şi perigenitală, stinghiile, abdomenul inferior.

O leziune de moluscum poate persista două luni sau mai mult şi se resoarbe spontan. Sunt uneori leziuni solitare persistente pentru ani de zile. Uneori poate surveni o infecţie secundară bacteriană sau o reacţie eczematoasă în jurul leziunii (molluscum dermatitis). Vindecarea spontană a infecţiei se produce cel mai adesea în 2 ani sau mai puţin, dar pot apare recidive după o perioadă de remisiune.

Diagnostic diferenţial: keratoacantomul, furunculul, carcinomul bazocelular, siringomul şi alte tumori anexiale, criptococoza şi histoplasmoza cutanată, verucile plane, granulomul inelar diseminat ş.a.

Histologie: aspectul este caracterizat de prezenţa de lobuli epidermici strâns alăturaţi, care pătrund la nivelul dermului. În citoplasma celulelor sunt corpi de incluzie eosinofilici, apoi bazofilici (în stratul granulos), numiţi „corpi de molluscum” sau „corpi Henderson-Patterson”, nucleul fiind împins la periferie, comprimat. În centrul lobulilor sunt debriuri celulare. Fiecare lobul se deschide într-un crater central. Dermul prezintă o reacţie inflamatorie uşoară, uneori, aceasta putând lipsi. Când leziunea de moluscum se rupe şi descarcă corpii de incluzie în derm, apare un infiltrat inflamator granulomatos cu celule limfoide, neutrofile, macrofage şi puţine celule gigante de corp străin.

În ME, corpii de molluscum conţin particole virale în formă de cărămidă, de 300/ 240 nm aproximativ, numeroase.

Alte investigaţii de laborator

Virusul nu se dezvoltă pe oul embrionat, cultivă pe celule HeLa şi are efect citopatic pe celule amniotice umane. Nu sunt animale de laborator receptive. Grefarea pielii umane infectate la şoarecele atimic nu este însoţită de continuarea replicării virale.

Imunofluorescenţa indirectă evidenţiază anticorpii serici specifici în 69% din cazuri.

Detectarea virusului în leziuni poate fi realizată prin reacţia în lanţ a polimerazei (PCR).

Tratament şi profilaxie

Tratamentul este esenţialmente topic, folosindu-se diverse procedee distructive, incluzând:

- aplicarea de tretinoin sau substanțe caustice ca acidul salicilic şi acidul lactic (Duofilm®, Occlusal®), acidul tricloracetic, cantaridina (Cantharone®) ş.a.;
- aplicarea de citostatice antivirale topic ca: podofilina sau podofilotoxina (Wartec®; Condyline®; Condylox®), cidofovirul;
- imiquimodul (Aldara®), cu acțiune imunomodulatoare topică;
- crioterapia cu azot lichid sau zăpadă carbonică;
- enuclearea leziunii cu o chiuretă, vârful bisturiului sau un extractor de comedoane este procedeul cel mai simplu şi mai bun; anestezia cu cremă EMLA® poate fi folosită pentru prevenirea durerii din timpul manevrei chirurgicale;
- electrocoagularea;
- laserul cu colorant;
- terapia fotodinamică topică cu acid 5-aminolevulinic;
- cimetidina, cu acțiune imunomodulatoare, administrată sistemic;
- tratamentul partenerului sexual.

Infecții produse de herpes virusuri

- **Herpesul simplu**

Etiologie: herpes virus hominis (herpes simplex virus, HSV) este un virus mare, sferic, cu două tipuri antigenice majore: tipul 1, asociat uzual cu atingerea facială şi tipul 2, cu atingerea genitală, aparținând familiei herpesviridae. Nucleocapsida icosaedrică conține ADN dublu catenar liniar şi este înconjurată de o anvelopă externă lipidică.

Virusul herpetic este inactivat la 58^0C şi rezistă la -70^0C.

Acest virus este capabil să stabilească o stare de infecție latentă la gazda umană.

Epidemiologie: virusurile herpesului simplu sunt larg răspândite în populația umană. Transmiterea se realizează prin contact direct sau prin picături din secrețiile infectante. Tipul 1 este transmis prin contact, mai ales prin saliva infectată, iar tipul 2 este transmis prin contact sexual sau la nou născut, de la mama cu leziuni de herpes genital.

După episodul primar HSV persistă în ganglionii nervilor senzitivi unde realizează o infecție latentă. Apoi virusul poate migra periferic, în lungul fibrelor nervoase, se replică în piele sau în mucoase şi poate cauza boala recurentă.

Manifestări clinice

Infecția primară: poate fi asimptomatică în marea majoritate a cazurilor. Atunci când apar manifestări, acestea pot fi:

- gingivostomatita primară: este cea mai frecventă formă a infecției primare cu tipul 1 al HSV. Cele mai multe cazuri apar la copii cu vârsta între 1 şi 5 ani.

  Debutul este cu febră, stare de rău, cefalee; vezicule dureroase, care se deschid rapid şi se transformă în eroziuni pot fi văzute pe limbă, palat, gingii, mucoasa jugală, amigdale şi buze. Eroziunile confluiază formând plăci acoperite de o membrană gri. Ganglionii limfatici regionali sunt măriți, de consistență moale, dureroşi. Alimentația copilului este împiedicată din cauza durerii, deshidratarea poate fi întâlnită. Vindecarea este uzual în 2-3 săptămâni.

  Diagnostic diferențial: infecții streptococice, herpanginâ, difterie, candidoză bucală, aftoză, eritem polimorf, pemfigus vulgar (excepțional la copil) etc.
- faringo-tonsilita herpetică: poate fi remarcată atingerea predominentă a pilierilor amigdalieni şi amigdalelor, simptomatologia clinică fiind asemănătoare cu a gingivostomatitei herpetice.
- herpesul genital primar: infecția este produsă uzual de tipul 2 al HSV. Debutul este după începerea activității sexuale.

  Manifestările încep prin apariția unui grup mic de vezicule care progresează spre eroziuni sau ulcerații în 2-4 zile. Limfadenopatia regională dureroasă este comună. Pot fi asociate manifestări sistemice ca febră, cefalee, rigiditatea cefei, fotofobie.

  Leziunile sunt bilaterale, simetrice, extensive. La femei poate fi o vulvo-vaginită herpetică cu durere vaginală şi disurie. Inocularea în zona ano-rectală produce leziuni anale şi perianale şi o proctită severă.

  Rezoluția este uzual în 2-3 săptămâni.

  Herpesul simplu perianal poate determina o ulcerație cronică la homosexualii cu SIDA.
- keratoconjunctivita: infecția primară a ochiului cauzează o conjunctivită severă purulentă, cu ulcerația corneei. Edem şi vezicule ale pleoapelor pot fi prezente. Ulcerul dendritic al corneei poate lăsa o cicatrice cu diminuarea vederii.
- herpesul simplu cutanat de inoculare: HSV poate fi inoculat direct în piele. Leziunile sunt vezicule profunde, dureroase, grupate în buchet, care câteodată se unesc pentru a forma o bulă mare. Ganglionii regionali sunt măriți de volum, febra şi alte simptome generale sunt obişnuit uşoare.

  Herpesul digital (panariţiu herpetic) interesează repliul periunghial lateral şi pulpa degetului, fiind prezente eritem, edem şi vezicule profunde. Cazurile întâlnite la copil sunt produse de tipul 1, iar cele de la adult de tipul 2 al virusului (la personalul medical şi de îngrijire care vine în contact cu pacienții cu o infecție herpetică nesuspectată); rezoluția este uzual în 2-4 săptămâni.

- sicozisul herpetic, apare după bărbierit, fiind vezicule izolate ale bărbii, manifestarea fiind datorată extensiei de la un herpes simplu al feței. Persistă 2-3 săptămâni.
- herpes gladiatorum apare la sportivi (jucători de rugby, luptători etc.), fiind produs de tipul 1, prin contaminare pe o soluție de continuitate cutanată, de la un partener de joc cu herpes orolabial. Leziunile pot fi localizate pe față, părțile laterale ale gâtului, fața internă a brațelor.
- herpesul simplu neonatal: tipurile clinice sunt:
  - infecția pielii, ochiului şi cavității bucale;
  - atingerea sistemului nervos central, cu sau fără atingere cutaneo-mucoasă;
  - infecția diseminată, cu 60% mortalitate.

  Tipul 2 al HSV determină un prognostic mai rău decât tipul 1.

Infecția recurentă: este obişnuit mai uşoară şi de durată mai mică decât infecția primară.

Factorii trigger pentru apariția recurențelor sunt reprezentați de: expunerea la soare, traumatisme minore, menstre, alte infecții, chirurgie pe nervi şi dentară, stress emoțional, dar în multe cazuri nu este o cauză evidentă.

Aspecte clinice: pruritul şi arsura preced cu 1-2 ore dezvoltarea de vezicule mici, bombate, grupate în buchet, pe o bază eritematoasă. În cazul atingerilor cutanate veziculele se transformă în pustule şi apoi se usucă, formându-se cruste gălbui-maronii. Rezoluția este în 7-10 zile fără cicatrici.

Poate fi un singur buchet, uneori câteva buchete de vezicule. În formele profuze erupția este extinsă, cu buchete multiple, cu dispoziție nemetamerică.

Pe mucoase veziculele se deschid rapid şi lasă eroziuni cu un contur policiclic, cu suprafața acoperită de secreție sau de o pseudomembrană, cu baza moale şi foarte dureroase.

Cele mai comune localizări ale herpesului simplu recurent sunt la față (buze şi perioral, perinazal), la organele genitale externe şi perigenital, anal şi perianal, în zona sacrată, dar poate fi oriunde pe suprafața cutanată.

Când recurențele se repetă, herpesul este numit recidivant.

La persoanele imunocompromise herpesul simplu recurent este sever, simptomatic, persistent, putând evolua spre o ulcerație cronică, fără tendință la vindecare.

Complicațiile herpesului simplu

Eczema herpeticum (erupția variceliformă Kaposi) este o infecție cu HSV extinsă la zonele eczematoase, la sugarii cu dermatită atopică. Acelaşi aspect poate fi întâlnit în scabie, dermatita seboreică, pemfigus vulgar, pemfigoid bulos, boala Darier, arsuri ş.a.

Alte complicaţii sunt reprezentate de ulcere dendritice corneene, iridociclită, encefalită sau meningită, infecţie diseminată. Eritemul polimorf recurent poate urma recurenţelor herpesului, în cazurile de această etiologie.

Diagnosticul diferenţial include:

- pentru herpesul orolabial şi periorificial la faţă: aftoza, herpangina, difteria, eritemul multiform, eczema, herpesul zoster (leziuni limitate), impetigo nonbulos etc.;
- pentru herpesul genital: şancrul sifilitic, balanita erozivă, şancrul moale etc.

Histologie: veziculele din herpesul simplu sunt intraepidermice, produse prin degenerescenţa balonizantă a celulelor şi acantoliză. Citoplasma celulelor este eosinofilă şi intranuclear sunt prezenţi corpi eosinofilici, înconjuraţi de un halou clar, iniţial mici, dar care se măresc şi se unesc, formând corpi de incluziune, care ocupă majoritatea nucleului. Partea joasă a epidermului este disociată, veziculele ajungând subepidermic. Epidermul şi dermul adiacent sunt infiltrate cu leucocite şi exudatul seros care conţine celule disociate formează veziculele.

Degenerescenţa de tip reticular, cu distensia celulelor prin edem intracelular şi ruperea pereţilor determină vezicule multiloculare, în partea superioară a epidermului şi la periferia leziunilor.

Alte investigaţii de laborator

- citodiagnosticul Tzanck (examenul citologic al materialului recoltat dintr-o veziculă proaspătă, prin raclare de pe fundul acesteia; coloraţie Wright sau Giemsa), care evidenţiază celule gigante multinucleate; este pozitiv şi în herpesul zoster;
- examenul microscopic al frotiului din serozitate, cu evidenţierea în microscopie optică a incluziunilor intranucleare acidofile tip A Cowdry;
- punerea în evidenţă a virusului în microscopie electronică;
- izolarea virusului pe cultură de ţesut (fibroblaşti sau celule epiteliale), este metoda cea mai sensibilă şi specifică. Efectul citopatic apare după câteva zile. Identificarea virusului izolat poate fi realizată prin imunofluorescenţă sau reacţia de neutralizare;
- detectarea antigenelor virale prin anticorpi monoclonali;
- detectarea ADN-ului viral prin hibridizare in situ şi reacţia în lanţ a polimerazei;
- decelarea anticorpilor specifici serici (IgG, IgM) prin diverse metode (ELISA, neutralizare, hemaglutinare, fixarea complementului, imunoprecipitare ş.a.) este mai puţin sensibilă decât izolarea virusului pentru confirmarea infecţiei active, fiind mai importantă pentru studiile epidemiologice. În herpesul primar este remarcată o seroconversie sau creşterea titrului anticorpilor în dinamică, în cel recurent modificarea în timpul puseului fiind mai puţin semnificativă.

  S-au dezvoltat procedee serologice de discriminare a anticorpilor faţă de tipul 1 de cei faţă de tipul 2 al virusului (imunoblot, westernblot).

Tratamentul herpesului simplu are două scopuri: scurtarea puseului acut şi prevenirea recurențelor.

Agenții antivirali acționează prin inhibarea ADN-polimerazei virale, cu impact redus asupra metabolismului celulei gazdă. Din aceşti compuşi sunt:

- aciclovirul (Cloviral®, Zovirax®; Aciclovir®; Euvirox®; Avyclor®; Virolex® etc.) administrat oral, intravenos şi topic. Efectele secundare (grețuri, vărsături, cefalee ş.a.) sunt reduse.
- famciclovirul (Famovir®) şi valaciclovirul (Valtrex®; Zelitrex®), administrate oral, cu biodisponibilitate mai bună decât aciclovirul, înalt eficiente, bine tolerate (efecte secundare: grețuri, cefalee).
- foscarnetul, analog de pirofosfat, administrat oral, în tratamentul herpesului simplu rezistent la aciclovir.
- soruvidinul şi cidofovirul, sunt analogi de nucleoside cu indicații potențiale pentru infecția cu HSV1, la pacienții infectați cu HIV.
- bromodeoxiuridina (brivudina, Brival®), administrată oral, bine tolerată (toxicitate hepatică potențială).
- idoxuridina, cu grad mare de toxicitate în administrarea sistemică, este recomandată topic.
- penciclovirul, analog de desoxiguanozină, folosit topic, acționează pe HSV 1 şi 2.

Alte medicamente pentru tratamentul herpesului simplu

- cimetidina, administrată oral, la pacienții imunocompromişi.
- interferonul, subcutanat şi topic, cu oarecare efect în herpesul simplu recurent.
- sulfatul de zinc, topic, în herpesul simplu recurent.
- imunomodulatoarele ca isoprinosina, levamisolul, imuthiolul, cimetidina, resiquimodul ş.a., sunt folosite pentru a preveni recurențele. Resiquimodul (sub formă de gel) este un imunomodulator folosit pentru herpesul genital.

Schemele terapeutice pentru antivirale diferă funcție de starea sistemului imun al gazdei (imunocompetent/ imunodeprimat) şi de tipul manifestărilor clinice al gazdei (infecție primară, recurențele, terapie supresivă), cu ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Terapia cronică supresivă este indicată la pacienți cu recurențe frecvente sau boală severă, în special în caz de herpes genital. După 1 an de tratament se recomandă administrarea discontinuă, 1 zi la sfârşitul săptămânii, dacă s-a înregistrat o rărire a recurențelor cu timpul.

- **Herpesul zoster**

Etiologie: agentul etiologic este *Herpes virus varicellae* sau virusul varicela zoster (VVZ), un alt membru al familiei herpes virusurilor umane. Nucleocapsida icosaedrică conține ADN dublu catenar liniar şi este înconjurată de o anvelopă lipidică fiind identic morfologic cu HSV. Cultivă pe

celule embrionare umane având efect citopatic mai lent şi mai localizat decât herpes simplex virus. Produce două manifestări specifice: varicela (infecția primară) şi herpesul zoster (manifestarea recurentă).

Varicela, este contractată aerogen, pe cale respiratorie sau oculară. Virusul difuzează hematogen şi după mai multe cicluri replicative se localizează în tegument, mucoase şi alte organe țintă. După primoinfecție, prin propagarea pe cale nervoasă centripetă, infectează persistent ganglionii nervilor rahidieni şi cranieni. Herpesul zoster apare prin reactivarea virusului şi migrarea acestuia centrifug la nivelul pielii sau mucoasei.

Epidemiologie: boala se întâlneşte sporadic în tot cursul anului. Afectează ambele sexe şi toate rasele în mod egal. Este rară în cursul primilor ani de viață. O incidență crescută este remarcată la persoanele imunocompromise. Uneori este manifestarea timpurie a infecției cu virusul imunodeficienței umane. Poate fi asociată unei neoplazii, hemopatii maligne etc.

Tablou clinic: debutul este cu durere şi parestezii în dermatomul interesat, simptome care de obicei preced cu câteva zile apariția erupției cutanate. Simptomele constituționale, incluzând cefalee, febră şi stare de rău se întâlnesc la aproximativ 5% din pacienți. Erupția cutanată, aproape întotdeauna unilaterală, este în general limitată la aria cutanată inervată de un singur ganglion sensorial. Ea constă din vezicule grupate în buchete, pe o bază eritematoasă, aranjate în bandă. Veziculele evoluează spre pustule în 3 zile şi crustele apar în 7-10 zile, persistând 2-3 săptămâni. Vindecarea este cu cicatrici deprimate.

Localizările comune sunt pe trunchi (T3-L2) şi la față şi pe frunte (pe ramul oftalmic al nervului trigemen). Alte localizări pot fi toraco-brahial, lombo-abdominal, crural, cervical, maxilar superior şi inferior ş.a. Sindromul Ramsay-Hunt interesează ramul sensitiv al nervului facial şi nervului auditiv, cu paralizie facială şi simptome auditive.

Herpesul zoster oftalmic se asociază cu atingerea globului ocular, dacă este afectat ramul nasociliar al nervului oftalmic, apărând uveită şi keratită.

Herpesul zoster diseminat este caracterizat printr-o erupție variceliformă de peste 20 vezicule, în afara dermatomului afectat primar. Este rar întâlnit la persoane imunocompetente, fiind în peste 40% din cazuri remarcat la persoane imunocompromise. Atingerea viscerală este semnalată în aceste cazuri.

Herpesul zoster bilateral poate fi de asemenea întâlnit la pacienții imunocompromişi.

Leziunile hemoragice sau necrotice pot fi remarcate uneori, în special la persoane imunocompromise, vindecarea fiind cu cicatrici importante postgangrenoase.

Herpesul zoster recurent poate fi întâlnit la 5% din pacienți, cu localizare pe acelaşi dermatom.

Complicații

- infecția bacteriană secundară
- neuropatia nervului motor (3% din cazuri); este de 3 ori mai frecventă când herpesul zoster este asociat unei neoplazii;
- complicații oculare în herpesul zoster oftalmic: ulcere corneene, uveită, chorioretinită, nevrită optică;
- neuralgia postherpetică este definită prin prezența durerii după vindecarea leziunilor cutanate sau prin durere persistând mai mult decât 4 săptămâni de la debutul erupției cutanate. Incidența acestei complicații creşte cu vârsta (mai mult de 50% din pacienții peste vârsta de 60 ani pot dezvolta neuralgia postherpetică). În multe cazuri aceasta se rezolvă spontan în 12 luni, dar poate persista şi ani de zile.

Diagnostic diferențial: herpesul simplu zosteriform, dermatita de contact alergică, alte eczeme, arsurile, infecții bacteriene, varicela (erupție veziculoasă, pruriginoasă, diseminată, cu evoluție spre pustule şi cruste, atingeri mucoase), dermatita herpetiformă (leziuni localizate) ş.a.

Histologie: sunt vezicule intraepidermice produse prin balonizarea celulelor malpighiene. Corpi de incluzie acidofili sunt prezenți în nucleii celulelor. Un edem inter şi intracelular marcat apare în apropierea veziculelor. Vasele dermice sunt dilatate şi se constată edem şi infiltrat limfocitar şi cu polimorfonucleare în dermul superior. O vasculită leucocitoclazică şi hemoragii pot fi văzute. Leziunile inflamatorii şi degenerative ale ganglionilor nervoşi şi nervilor afectați sunt de asemenea remarcate.

Alte investigații de laborator

- citodiagnosticul Tzanck aduce un suport adițional pentru diagnostic, evidențiind ca şi în herpesul simplu celule gigante multinucleate, cu incluziuni intranucleare eosinofile;
- punerea în evidență a virusului în ME (este similar cu virusul herpesului simplu);
- detectarea antigenului viral prin imunofluorescență;
- izolarea virusului pe culturi de celule umane dă rezultate tardive;
- decelarea anticorpilor serici specifici prin ELISA urmăreşte seroconversia sau creşterea de cel puțin 4 ori a titrului în evoluție;
- detectarea ADN-ului viral prin PCR este indicată în formele grave ale infecției cu VVZ, în special neurologice.

Tratament

Terapia sistemică include antivirale ca: aciclovirul, famciclovirul, valaciclovirul, brivudina, soruvidina (la pacienții infectați cu HIV), vidarabina (la gazda imunocompromisă) etc., schemele terapeutice fiind stabilite funcție de tipul infecției (infecție primară, recurente, terapie supresivă), de starea sistemului imun al gazdei (imunocompetent/ imunocompromis), precum şi de alte afecțiuni asociate (ajustarea dozei în insuficiența renală).

Brivudina (Brival®) are o activitate mare şi selectivă faţă de virusul varicela zoster, inhibând ADN polimeraza virală. Biodisponibilitatea este de 30% în administrare orală, viaţa plasmatică lungă şi persistenţa în celulele infectate de 10 ori mai mare decât aciclovirul. Se administrează oral 125 mg, o dată pe zi. S-a dovedit mai eficientă decât aciclovirul în scurtarea timpului de apariţie a noi vezicule, reducerea incidenţei neuralgiei postzosteriene şi reducerea duratei neuralgiei, dacă s-a instalat. Toxicitatea hepatică este potenţială.

Alte medicamente cu administrare sistemică în herpesul zoster sunt: antihistaminicele (cimetidina), antiinflamatoarele nesteroidiene (indometacin, diclofenac, aceclofenac, piroxicam, nimesulid etc.), vitaminele B (B1, B6) etc.

Tratamentul topic include: aciclovirul (Cloviral® cremă etc.), penciclovirul, idoxuridina, sulfatul de zinc ş.a.

Neuralgia postherpetică: antidepresive triciclice (amitriptilina, desimipramina, doxepina), anticonvulsivante (carbamazepina, valproatul), neuroleptice (fenotiazine, clorprotixen), blocantele H2 (cimetidina), trebuie să fie administrate precoce la pacienţii cu risc pentru această complicaţie. Valoarea corticoterapiei sistemice în prevenirea neuralgiei este controversată.

Gabapentinul (Neurontin®) poate fi adăugat în doze crescânde, peste 3200 mg/zi.

Capsaicina aplicată topic la interval de câteva ore poate reduce durerea, dar poate produce şi ea senzaţie de arsură. Aspirina aplicată topic, dizolvată în eter sau cloroform este de asemenea cu efect antalgic. Lidocaina sub formă de gel sau în plasture (Lidoderm®) şi crema cu lidocaină şi prilocaină 5% (EMLA®) pot acţiona rapid în reducerea durerii.

Blocarea nervilor este eficientă în reducerea durerii acute şi scurtarea duratei totale a durerii, dar nu în prevenirea durerii persistente.

Fizioterapia (UVB, ionizări, lumină polarizată, ultrasunete, laser etc.) este de asemenea indicată.

Infecţii produse de virusul Coxsackie

- **Herpangina**

Etiologie: sunt în cauză virusuri Coxsackie din grupa A, tipurile 2, 3, 4, 5, 6, 8 şi 10.

Epidemiologie: boala este larg răspândită în lume, afectând în special copiii cu vârsta între 1 şi 7 ani, dar de asemenea adulţii. Este mai frecventă vara şi toamna.

Tablou clinic: perioada de incubaţie este de 4-5 zile. Debutul este cu febră, cefalee, dureri faringiene şi disfagie, anorexie, ocazional vărsături şi dureri abdominale. Vezicule gri-albicioase de 1-2 mm diametru, cu o areolă eritematoasă se dezvoltă pe pilierii anteriori ai foselor amigdaliene, pe amigdale, uvulă şi palatul moale. Pot fi una-două leziuni sau pot fi numeroase,

pe întregul faringe vizibil. Sunt dispuse în mici buchete şi confluiază. Se deschid şi lasă ulcerații gri-gălbui. Vindecarea survine spontan în 5-7 zile.

Virusul Coxsackie A10 determină o faringită limfonodulară cu papulo-noduli gri-albicioşi, cu aceeaşi dispoziție ca leziunile de herpangină.

Diagnostic diferențial: gingivostomatita herpetică, alte leziuni orofaringiene, afte.

Tratament: nu există un tratament specific. Tratamentul simptomatic include anestezice topice.

- **Boala mână, picior, gură (stomatita veziculoasă cu exantem)**

Etiologie: este produsă de virusuri Coxsackie din grupa A (A16, A5 şi alte tipuri) şi grupa B, ca şi de enterovirusul 71.

Epidemiologie: boala se întâlneşte în formă epidemică în multe părți ale lumii, mai frecvent la copii. Răspândirea este uzual de la un copil la altul şi apoi la adulți, prin contact direct, pe cale orală-orală sau orală-fecală.

Tablou clinic: perioada de incubație este 5-7 zile. Leziunile muco-cutanate sunt precedate de febră moderată, stare de rău, dureri abdominale sau simptome respiratorii.

Vezicule bucale, care se ulcerează rapid, amintesc pe acelea din herpangină, dar sunt mai mari şi mai puține ca număr, fiind distribuite pe palatul dur, limbă, faringe şi mucoasa bucală.

Leziunile cutanate apar odată sau la scurt timp după leziunile orale. Ele sunt vezicule mici, gri-albicioase, cu o areolă eritematoasă, mai mult ovale sau liniare decât rotunde. Localizările comune sunt: partea dorsală şi părțile laterale ale degetelor de la mâini şi de la picioare, în jurul unghiilor, în jurul marginilor călcâiului, mai puțin frecvent pe palme şi tălpi.

Vindecarea se produce în 7-10 zile.

Diagnostic diferențial: herpangina, aftele, eritemul multiform, erupții medicamentoase.

Tratament: nu există un tratament specific. Aplicarea topică de lidocaină poate reduce disconfortul care acompaniază ulcerațiile orale.

Alte infecții virale

- **Acrodermatita papuloasă infantilă (Sindromul Gianotti-Crosti, Sindromul papulovezicular acrolocalizat)**

Etiologie: virusul hepatitei B a fost implicat în cazurile descrise inițial de Gianotti. Apoi au fost remarcați şi alți agenți infecțioşi: virusul citomegalic, virusul Epstein-Barr, virusurile Coxsackie (A16, B4, B5), echovirusurile, poliovirusurile, virusul hepatitei A, virusul sincițial respirator, virusul parainfluenza, streptococul ş.a.

Epidemiologie: boala afectează copiii între 6 luni şi 12 ani. Ocazional se observă cazuri la adulți.

Tablou clinic: erupția cutanată este monomorfă, fiind formată din papule de culoarea pielii sau roz, de 5-10 mm diametru, plane, care apar

brusc pe față, fese, membre, trunchiul fiind respectat, ceea ce este în contrast cu alte exanteme virale. Pot fi uneori papulo-vezicule, cu aceeaşi dispoziție acrală. Mucoasele nu sunt interesate. Pruritul este variabil, cel mai adesea fiind absent. Limfadenopatiile superficiale, în special inghinale, axilare, sunt comun întâlnite.

Copilul poate prezenta diaree sau o infecție a tractului respirator superior, rar icter. În cazurile produse de virusul hepatitei B, atingerea ficatului este uşoară, cu debut în acelaşi timp sau după 1-2 săptămâni de la apariția erupției cutanate. Este cel mai adesea o hepatită anictерică.

Leziunile cutanate persistă 3-8 săptămâni, dar limfadenopatiile pot fi prezente timp de 2-3 luni. Atingerea hepatică, atunci când a fost prezentă, poate evolua spre o hepatită cronică activă sau cronică persistentă.

Diagnostic diferențial: lichenul plan, erupțiile lichenoide medicamentoase, sarcoidoza etc.

Tratament: nu există tratament specific.

- **Pitiriazisul rozat**

Etiologie: etiologia virală este presupusă (herpes virus 7?).

Epidemiologie: boala este comun întâlnită în lume. Afectează adolescenții şi adulții tineri, cu susceptibilitate egală pentru ambele sexe. Are o variabilitate sezonieră (mai frecventă iarna) şi sunt raportate mici epidemii.

Tablou clinic

Simptomele prodromale sunt uzual absente.

Erupția cutanată începe cu o singură placă, rotundă sau ovală, de 2-4 cm în diametru sau mai mult, eritematoasă, cu un coleret de descuamație la periferie („placa heraldică”), localizată pe trunchi, coapsă, gât sau braț. În câteva zile apare restul erupției, formată din plăci similare cu placa inițială, dar mai mici. Erupția atinge trunchiul şi partea proximală a membrelor. Fața, palmele şi tălpile sunt uzual respectate. Leziunile de pe trunchi tind să urmeze liniile de clivaj ale pielii, rezultând un aspect de „arbore de Crăciun”. Pruritul este obişnuit absent.

Variante papuloase pot fi văzute, în special la copil. Pot fi întâlnite de asemenea forme papuloveziculoase, pustuloase şi purpurice. Atingerea palmo-plantară, cu plăci eritematoase sau papulo-vezicule, poate fi remarcată.

Erupția se şterge după 6-8 săptămâni şi boala are uzual un singur puseu.

Diagnostic diferențial: erupții medicamentoase pitiriaziforme, dermatita seboreică (leziunile sunt mai numeroase în zonele presternală şi interscapulară, cu scuame grăsoase), rozeola sifilitică (nu are scuame), psoriazisul (are scuame groase, sidefii), pitiriazisul lichenoid (plăci eritematoase mici sau mari, cu scuame aderente), pitiriazisul versicolor, tinea corporis etc.

Tratament: UVB reduc durata bolii.

Capitolul V Manifestări de hipersensibilitate cutaneo-mucoase

Hipersensibilitatea este definită ca un răspuns imun inadecvat sau exagerat, cu atingere tisulară. Pielea poate fi expusă tuturor tipurilor de reacții de hipersensibilitate (imediat, citotoxic, prin complexe imune, mediat de celule).

Manifestări clinice

1. Urticaria şi angioedemul

1.1 Definiție: urticaria este o erupție de papule şi plăci eritematoase şi edematoase, tranzitorii ale pielii. Angioedemul (edemul angioneurotic, edemul Quincke, urticaria profundă) este o ridicătură edematoasă care interesează şi hipodermul. Ele sunt frecvent asociate.

1.2 Aspecte clinice

- **Urticaria:** leziunile cutanate sunt papule (3-4 mm) sau plăci (10-15 cm sau mai mult în diametru), de culoare roşie sau albă, rotunde, ovale, serpiginoase, inelare, cu margini drepte, pruriginoase, evanescente (tranzitorii), dispărând în câteva ore. Pot fi puține sau numeroase şi se pot întâlni oriunde pe suprafața pielii. Ocazional se pot forma bule pe suprafața plăcilor. Leziuni urticariene purpurice şi pigmentate pot fi întâlnite.
- **Angioedemul:** este similar ca prezentare clinică, dar leziunile sunt mai mari şi profunde, cu atingerea țesutului subcutanat, mai mult decât a dermului. Pruritul este uzual absent. Afectează obişnuit fața (buzele, pleoapele), o porțiune a unui membru, organele genitale. Localizările mucoase (limbă, faringe, laringe, etc.) sunt frecvente. Leziunile persistă pentru câteva ore, ocazional 2-3 zile.

1.3 Evoluție: urticaria şi angioedemul sunt considerate acute dacă durata evoluției, cu simptome aproape zilnice, este mai scurtă de 6-8 săptămâni. Ele sunt considerate cronice dacă durata lor de evoluție este mai mare de 6-8 săptămâni.

În urticaria cronică simptomele extracutanate sunt adesea reduse, dar pot fi remarcate o stare de oboseală, pierderea apetitului, cefalee, febră, manifestări respiratorii, gastrointestinale, nervoase, cardio-vasculare, hepatice, renale, pancreatice, articulare ş.a. Pruritul este cel mai adesea

sever, în special nocturn. Aproximativ 50% din cazuri evoluează favorabil în 6 luni, dar simptomatologia poate persista uneori peste 10 ani.

1.4 Diagnostic diferențial

- **Urticaria:** înțepături de insectă (papule eritematoase şi edematoase, eventual bule, prurit sau durere la locul înțepăturilor), eritemul multiform papulos, pemfigoidul bulos (stadiul urticarian), dermatita herpetiformă (placa inițială), vasculita urticariană, urticaria pigmentară (papule roşii-brune, pruriginoase sau noduli, leziuni care devin turgescente la frecare, persistente), erupțiile morbiliforme medicamentoase, sarcoidoza etc.
- **Angioedemul**: celulita, limfedemul, erizipelul, dermatita de contact, alte manifestări edematoase profunde.

1.5 Tipuri speciale de urticarie şi angioedem

- **urticariile fizice:** apar la minute de la acțiunea stimulului fizic şi dispar în 2 ore, cu excepția urticariei întârziate la presiune şi dermografismului, care pot persista 24 ore sau mai mult. Angioedemul poate fi asociat în oricare din tipurile urticariei fizice.
  - urticaria la frig: nu se dezvoltă în timpul expunerii la frig, ci după reîncălzire; poate fi familială; leziunile apar pe locurile acțiunii frigului, dar pot fi şi generalizate datorită scăderii temperaturii corpului. La 5% din cazuri poate fi identificată o crioglobulinemie serică (urticarie la frig secundară). Leziunile sunt mai persistente (peste 24 ore), prezentând aspecte de tip vasculită.
  - urticaria la căldură: apare în 5 minute de la expunerea la temperatură peste 43^0C, cu senzație de arsură, înțepături, eritem, edem, indurație; în cazuri generalizate apar crampe, flushing, slăbiciune, colaps;
  - urticaria solară: apare după expunere la soare, fiind produsă de lungimi de undă variabile, chiar de lumina vizibilă;
  - urticaria aquagenică: se dezvoltă după minute, pe locurile de contact cu apa, indiferent de temperatură şi dispare în 30-60 minute;
  - urticaria întârziată la presiune: apare în câteva ore de la expunerea la presiune, mai frecvent la picioare, pe fese; persistă 8-24 ore sau câteva zile; leziunile sunt pruriginoase sau dureroase;
  - dermografismul: se evidențiază la apăsarea tegumentului cu unghia sau un instrument bont;

- angioedemul vibrator: poate fi moştenit autosomal dominant sau câştigat, după expunerea ocupațională prelungită;

- **urticaria de contact**: este un tip particular de dermatită de contact;
- **urticaria colinergică**: papule mici, punctate (1-3 mm diametru), intens pruriginoase, cu dispoziție pe trunchi şi față, care persistă 30-90 minute, urmând o perioadă de 24 ore lipsită de leziuni. Palmele şi plantele nu sunt interesate. Poate apare bronhospasm. Apariția este asociată cu sudația, exercițiul fizic, baia fierbinte, emoțiile. Răcirea rapidă a corpului face să dispară erupția.
- **urticaria adrenergică**: se prezintă cu macule şi papule eritematoase mici, care apar la 10-15 minute de la un stres emoțional sau după consum de cafea, ciocolată. Catecolaminele serice, adrenalina şi noradrenalina, cresc în timpul puseului, histamina, dopamina şi serotonina fiind normale. Propranololul este eficient în abortarea simptomatologiei.
- **angioedemul ereditar**: apare în decada a 2-a – a 4-a de viață şi este transmis autosomal dominat. Este caracterizat clinic prin atacuri spontane de angioedem ale pielii şi mucoaselor tractului respirator superior şi tractului digestiv. Nu este asociat cu leziuni urticariene. Edemul cutanat este uzual asimetric, cu interesarea feței, mâinii, brațului, organelor genitale, feselor. Complicația cea mai severă respiratorie este edemul laringian. Edemul gastrointestinal se manifestă prin grețuri, vărsături, colici abdominale severe, simulând apendicita. Factorii declanşanți sunt reprezentați de traumatisme minore, schimbarea bruscă a temperaturii, stresul emoțional, intervenții chirurgicale ş.a.

Manifestarea rezultă din absența inhibitorului primei fracțiuni a complementului seric (inhibitorul C1 esterazei), în tipul I sau prezența unei proteine disfuncționale deşi nivelul seric al acestuia este normal sau crescut, în tipul II. Fracțiunea C4 este scăzută în ser din cauza activării continui şi consumului crescut. Nivelele serice ale fracțiunilor C1, C1q şi C2 sunt de asemenea scăzute. Între pusee nivelurile C4 şi C2 sunt însă normale.

Răspunsul este redus la antihistaminice, epinefrină, corticosteroizi.

Deficiența câştigată a inhibitorului C1 esterazei determină un angioedem câştigat, asemănător formei ereditare, dar cu debut în decada a 4-a de viață şi fără istoric familial. Este asociat cu boli limfoproliferative, carcinoame, lupus eritematos sistemic. Sunt prezenți autoanticorpi serici dirijați față de inhibitorul C1 esterazei.

1.6 Patofiziologie

Urticaria şi angioedemul pot fi produse prin mecanism imunologic sau neimunologic:

- mecanismul imunologic: poate fi implicat tipul I de reacție (hipersensibilitate imediată), mediat de IgE sau tipul III, mediat prin complexe imune, cu interesarea IgM. Mediatorii chimici care afectează vasele mici includ: histamina, kininele, serotonina, acetilcolina, prostaglandinele (PGD_2), leucotrienii (C_4, D_4), neuropeptide, citokine etc.
  - mecanismul neimunologic
    - acțiunea farmacodinamică: eliberarea directă a histaminei din bazofile sau mastocitele tisulare de către medicamente (amine, antibiotice, tiamină, curarizante), alimente (albuş de ou, peptone), veninuri, extracte tisulare ş.a.; acestea sunt urticariile farmacologice;
    - activarea neimunologică a căii alternative a complementului prin endotoxine, bacterii Gram negative, levuri, insulină, venin de cobra ş.a.
    - defect de inhibitori ai mediatorilor.
- mecanismul autoimun: în urticaria şi angioedemul cronice, mecanismul autoimun este uneori implicat. Anticorpii antitiroidieni microsomali pot fi văzuți în 13-14% din cazuri şi un număr din aceşti pacienți reacționează la injectarea intradermică a serului autolog, reproducându-se leziunea urticariană. Pot fi asociate alte condiții autoimune ca vitiligo, artrita reumatoidă, anemie pernicioasă etc.

Urticaria cronică autoimună prezintă în multe cazuri anticorpi serici IgG care reacționează cu subunitatea alfa a receptorului de înaltă afinitate a IgE pe mastocite şi bazofile. În alte cazuri anticorpii IgG reacționează cu IgE însuşi. Pacienții cu autoanticorpi serici care fixează histamina se asociază cu prezența $HLA\text{-}DR_4$ şi alele asociate $HLA\text{-}DQ_8$.

Urticaria a fost de asemenea raportată la pacienți care produc autoanticorpi față de progesteron.

1.7 Etiologie

Alergenii care pot produce urticarie şi angioedem sunt:

- **alimente:** ou, peşte, crustacee, alune, nuci, carne de porc, vită, mai puțin pasăre sau miel, lapte, brânzeturi, tomate, țelină, fragi, căpşuni, zmeură, mere, banane, cereale (grâu, porumb), mazăre, linte, soia, cacao, cola, etc.

Alimentele mai frecvent incriminate sunt diferite, ținând cont de vârstă, țară, zona geografică, obiceiurile culinare. La copil sunt mai adesea în cauză oul, arahidele, laptele de vacă, peştele. În SUA şi Anglia arahidele sunt pe primul loc, în Japonia orezul şi peştele, în Scandinavia, peştele şi fructele de

mare, în Italia, crustaceele şi laptele de vacă, în Spania oul, peştele, laptele, piersicile, etc.

Alimentele au o structură antigenică complexă, având alergene majore şi altele. Astfel, în cazul oului, ovomucoidul este antigenul major termostabil, iar ovalbumina, tot un antigen major, este termolabilă. Laptele de vacă are un antigen major β-lactoglobulina. Peştii au alergeni care dau reacții încrucişate (alergenul „M" din morun este utilizat ca marker). Crustaceele au de asemenea multiple proteine alergenice, dând reacții încrucişate. Carnea de porc este mai sensibilizantă decât aceea de vită, pasăre, cal, putând da şi sensibilizări de contact. Cerealele au numeroase antigene identificate şi determină şi alergii încrucişate. Din leguminoase (arahide, soia, mazăre, fasole, linte), arahidele sunt cel mai frecvent alergizante, conținând un alergen major glicoproteic (Peanut I). Din fructe, drupaceele (alune, nuci, mere) sunt cele mai incriminate, existând şi alergii încrucişate cu polenurile de arbori. Bananele, pepenele galben, avocado, kiwi, pot antrena reacții încrucişate cu latexul. Ombeliferele (țelină, morcov, pătrunjel) pot produce sensibilizări încrucişate cu polenuri de arbori şi veninul himenopterelor (țelina). Cruciferele (muştar, ridiche) conțin ca alergeni tioglucozide care se transformă prin hidroliză enzimatică în izotiocianați.

- **medicamente:** acidul acetilsalicilic şi alte antiinflamatoare nesteroidiene, sulfonamide, penicilină şi alte β lactamine, alte antibiotice, analgezice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, diuretice, laxative, hipnotice, contraceptive orale, insulină, anestezice, morfină, produşi de contrast iodați ş.a.

Practic, orice medicament poate interveni, unele substanțe prin mecanism imunologic, altele prin mecanism farmacologic. Antiinflamatoarele nesteroidiene, în special acelea din generația mai veche, pot declanşa şi agrava urticaria şi angioedemul, adesea efectul fiind farmacologic, prin producerea excesivă de leucotrieni. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, în special captoprilul, pot declanşa un angioedem, fără urticarie asociată, prin acumulare de bradikinină. De asemenea, antagoniştii receptorului angiotensinei tip I pot produce angioedem, prin activarea receptorilor de tip II, determinând vasodilatație şi creşterea permeabilității vasculare pe calea oxidului nitric.

- **aditivi alimentari:** sunt substanțe adăugate alimentelor în mod intenționat în cantitate mică, pentru a modifica aspectul, gustul, consistența şi pentru prelungirea perioadei de conservare (comitetul FAO-OMS). Din acestea fac parte substanțe minerale, vegetale sau de sinteză, care pot produce manifestări alergice, printre care urticaria şi angioedemul: coloranți (tartrazină, albastru-patent, acid carminic, eritrozină ş.a.), conservanți şi antioxidanți (sulfiți), modificatori ai gustului (glutamat de sodiu), aromatizanți (vanilie, vanilină, condimente ca piper, muştar, coriandru, scorțişoară,

cuişoare, chimen, mărar, ghimbir, susan ş.a.), edulcoranți (aspartam), lianți, gelifianți, levuri (alfa amilază, drojdie de bere), enzime (papainǎ) etc.

- **factori infecțioşi:** paraziți digestivi şi alții (ascaris, giardia, oxiuris, toxocara, trichocefalus, strongyloides, ankylosoma, schistosoma, trichinella, echinococcus, filaria etc.), virusuri (virusurile hepatitice, în special B şi C, virusul Coxsackie, virusul Epstein Barr ş.a.), fungi (Candida, dermatofiți), agenți microbieni (streptococul, stafilococul, *Helicobacter pilori* ş.a.).

Focarele infecțioase amigdaliene, dentare, sinusale, renale, la nivelul vezicii biliare, intestinale, genitale etc. pot fi în cauză. La copil, infecțiile acute respiratorii, în special streptococice, pot determina fenomenele de sensibilizare. Veninul de himenoptere poate declanşa urticarie şi angioedem şi şoc anafilactic.

- **inhalanți**: polenuri, praf de casă, peri de animale, aerosoli diverşi, mucegaiuri, formaldehidă, piretrum ş.a.
- **factori fizici**: frigul, căldura, lumina solară, presiunea, apa, vibrațiile etc.
- **factori psihologici**: sunt importanți mai ales în urticariile cronice.

Unele condiții sistemice pot fi asociate cu urticaria şi angioedemul: colagenozele, limfoamele, policitemia, macroglobulinemia, distiroidiile autoimune, neoplasmele, bolile gastrointestinale, sindromul Clarkson (de fugă capilară generalizată, cu episoade de colaps cardio-vascular, acompaniindu-se câteodată de angioedem), maladia Still (poliartrita infantilă), sindromul Schnitzler (urticarie cronică asociată cu dureri osoase, pusee febrile, osteocondensare radiologică).

Mai multe sindroame ereditare sunt asociate cu urticarie cronică: surditate şi amiloidoză (sindromul Muckle-Wells), protoporfiria eritropoetică, deficiența inhibitorului C3/ deficiența inactivatorului C3b, urticaria indusă de frig ereditară, urticaria indusă de căldură ereditară.

Urticaria de contact imunologică poate fi produsă de latex (conține alergeni multipli), cosmetice (şampoane şi alte produse cu crotein Q), dentifrice, alimente (carne, făină de grâu, fructe, legume, peşte, crustacee), medicamente (beta-lactamine, povidone iodine), animale (larve, omizi), plante (ficus, crizanteme, tutun), peri de bovidee ş.a.

1.8 Investigații de laborator

Testele de laborator în urticarie şi angioedem, în special în cazurile cronice, includ:

- viteza de sedimentare a hematiilor (modificată în caz de procese inflamatorii sau neoplazii oculte);
- numărătoarea elementelor sanguine în sângele periferic: creşterea leucocitelor indică o infecție, eosinofilia este un indicator pentru o

parazitoză, atopie sau erupție medicamentoasă, anemia, pentru o neoplazie profundă sau dezordine imună;
- testele de funcționalitate hepatică: hepatita B şi C, mononucleoza infecțioasă pot fi asociate cu urticarie şi modificări ale testelor hepatice;
- crioproteinele: sunt prezente în ser în urticaria la frig;
- proteinele complementului seric: nivelul scăzut al complementului seric sugerează fie un sindrom autoimun cu deficiență de complement sau fixarea complementului de către complexe imune circulante;
- complexele imune serice: creşterea în cazul sindroamelor cu formare de complexe imune;
- anticorpii antinucleari, factorul reumatoid, alți anticorpi serici: prezenți în ser în cazul unor dezordini autoimune;
- imunoglobulinele serice: nivelul IgE creşte în caz de atopie, al IgG şi IgM în urticaria vasculită ş.a.
- electroforeza proteinelor serice;
- examenul de urină şi testele de funcționalitate renală pot indica o nefrită;
- examenul materiilor fecale pentru paraziți;
- culturi faringiene şi nazale;
- profilul tiroidian, anticorpii antitireoglobulină, antitiroidieni microsomali;
- radiografii de sinusuri şi dentare, radiografie toracică sau CT (pentru neoplazii);
- teste cutanate la alergenii suspectați;
- teste radioimunologice pentru detectarea anticorpilor IgE față de alergenii specifici;
- biopsia cutanată: se remarcă în urticaria cronică un infiltrat perivascular cu limfocite şi mastocite; eosinofilele nu sunt predominante, dar poate fi o depunere crescută a proteinei bazice majore.

În urticaria vasculită apar necroza venulelor şi depozite de imunoglobuline şi complement, infiltrat cu polimorfonucleare sau limfocite.

1.9 Tratament şi măsuri de profilaxie

Tratamentul etiologic constă în eliminarea sau evitarea agentului etiologic (alimente, medicamente, infecții).

Tratamentul medicamentos este patogenic sau simptomatic. Din medicațiile folosite fac parte:

- **antihistaminicele H1: clasice şi noi (nesedante)**

AntiH1 clasice sunt bine absorbite din tractul gastrointestinal, debutul acțiunii fiind la aproximativ 30 minute, cu un maxim la 1-2 ore şi o durată între 3 şi 6 ore. Multe dintre ele traversează bariera hemato-encefalică şi placenta

şi sunt excretate prin laptele matern. Sunt metabolizate la nivelul ficatului, produşii de degradare fiind eliminați prin urină.

Efectele secundare sunt frecvente şi din acestea efectul hipnotic se întâlneşte cu regularitate. Altele sunt: vertij, lipsă de coordonare, tulburarea vederii, diplopie, simptome de stimulare a SNC, efecte anticolinergice, icter colestatic (clasa fenotiazină). Nu sunt tolerate de către nou născut şi prematur. Pot influența sistemul enzimatic microsomal hepatic şi interacționează cu medicamente ca griseofulvina, fenitoina ş.a. Ele fiind metabolizate de asemenea hepatic, pot prezenta o diminuare a acțiunii în cazul asocierii medicamentelor citate. Pot potența efectul depresiv al alcoolului, sedativelor, analgezicelor opioide, hipnoticelor, anxioliticelor.

Din antihistaminicele H1 tradiționale sunt: clorfeniramina, bromfeniramina (Dimegan®), fenotiazina, clemastina (Tavegyl®), prometazina (Phenergan®, Romergan®), hidroxizinul (Atarax®), clorfenoxamina ş.a.

Deşi sunt eficiente în controlul leziunilor urticariene şi pruritului, profilul efectelor secundare ale acestor antihistaminice H1 clasice duce la reducerea semnificativă a utilizării lor.

Noile antihistaminice H1, de generația a doua sunt relativ lipofobe şi nu traversează semnificativ bariera hemato-encefalică. Multe au un timp de înjumătățire prelungit, ceea ce permite administrarea o dată pe zi. Dar unele din ele (terfenadina, astemizolul) prezintă cardiotoxicitate prin supradozaj, în caz de ingestie concomitentă cu antibiotice macrolide, ketoconazol, itraconazol, antiaritmice, haloperidol ş.a., în caz de afecțiune cardiovasculară sau disfuncție hepatică, vârstă înaintată etc.

Din aceste antihistaminice H1 nesedante sunt: terfenadina (Histadin®, Teldane®), azelastina (Allergodil®), astemizolul (Hismanal®), cetirizina (Zyrtec®), mequitamina (Primalan®), loratadina (Claritine®), mizolastina, ebastina (Kestine®), fexofenadina (Telfast®), desloratadina (Aerius®), levocetirizina (Xyzal®) etc.

Levocetirizina (Xyzal®) este un enantiomer activ al cetirizinei, aparținând ultimei generații de antihistaminice introduse la începutul secolului 21. Activitatea antihistaminică foarte puternică şi eficiența clinică a levocetirizinei în manifestările alergice cutanate este demonstrată de numeroase studii. Gradul înalt de ocupare al receptorilor, debutul rapid al acțiunii, distribuția tisulară redusă şi metabolizarea hepatică minimă sunt principalele caracteristici ale acesteia.

- **antihistaminicele H2**: cimetidina, ranitidina, sunt administrate obişnuit în combinație cu antihistaminicele H1;
- **antidepresantele triciclice**: Doxepinul este un antihistaminic H1 şi H2 puternic; are un timp de înjumătățire relativ lung, ceea ce permite o administrare de 2 ori pe zi. Efectul sedativ poate fi extrem la unii pacienți;
- antagoniştii serotoninei: ciproheptadina (Peritol®, Ciproheptadina®) face parte din această grupă.

- **inhibitorii degranulării mastocitelor**: ketotifenul (Zaditen®, Ketotifen®), cromolyn sodium, disodium chromoglycate, terbutalinul (un antagonist β-adrenergic), nifedipina (blocant al canalelor de calciu), oxatomidul (Tinset®), un antihistaminic cu capacitate adițională de inhibare a eliberării histaminei din mastocite, sulfasalazina;
- **corticosteroizii**: au mai multe efecte antiinflamatorii:
  - reduc eosinofilele circulante, bazofilele, monocitele, limfocitele T;
  - demarginează neutrofilele din epiteliul capilar;
  - scad numărul de neutrofile în țesuturi şi în zona inflamației;
  - determină vasoconstricția vaselor cutanate şi reduc pierderea de fluide;
  - inhibă atât ciclooxigenaza, cât şi lipooxigenaza şi produc lipomodulină, care blochează producerea de metaboliți ai acidului arahidonic;
  - cresc densitatea, afinitatea şi cuplarea adenilciclazei pe receptorii β adrenergici;
  - blochează canalele de calciu, ceea ce duce la eliberarea scăzută de histamină;
  - suprimă faza târzie a reacției alergice cutanate;
  - inhibă funcțiile limfocitelor şi reduc producerea IL-1 şi IL-2 şi a receptorilor.

Molecula de steroid pătrunde în celulă după ce formează un complex activat cu receptorul, care apoi se deplasează spre nucleu. Expresia genei şi codificarea ARN-ului mesager sunt modificate, rezultând o alterare a sintezei proteinelor.

Corticosteroizii sistemici (prednisonul, prednisolonul, metilprednisolonul ş.a.) trebuie să fie administrați numai în urticaria cronică idiopatică severă, refractară şi în timpul exacerbărilor necontrolate ale urticariei cronice şi angioedemului. În urticaria şi angioedemul acute sunt indicați în cazurile severe, cu atingeri mucoase, pentru dispariția rapidă a simptomelor.

Efectele secundare ale corticosteroizilor pot fi semnificative, în particular în cazul dozelor mari şi în administrarea pentru perioade extinse: intoleranță gastrică, hipertensiune, diabet, infecții, supresie adrenală, osteoporoză ş.a.

- **ciclosporina** produce rezoluția rapidă a urticariei cronice severe şi angioedemului, dar poate avea efecte secundare importante (hipertensiune, atingere renală, etc.);
- **azelastina**: este un antagonist H1 puternic şi inhibitor al mai multor mediatori proinflamatori mastocitari (histamină, leucotrieni);
- **hidroxiclorochina**: este folosită în urticaria vasculită hipocomplementemică;

- **plasmafereza** poate ameliora urticaria cronică idiopatică, dar numai pentru o perioadă de 6-8 săptămâni.

Strategii terapeutice în urticaria cronică şi angioedem (după Kennard):

Antihistaminice H1 de a doua generație
AntiH1 tradiționale
Combinarea antihistaminicelor H1
Tradiționale şi de a doua generație
Doi agenți tradiționali din clase chimice diferite
Antihistaminice H2 plus antihistaminice H1 (tradiționale sau de a doua generație)
Doxepin
Alți blocanți ai eliberării histaminei din mastocite (agenți β adrenergici, nifedipină)
Corticosteroizi sistemic sau ciclosporină oral (pentru ameliorare temporară)

Perspective terapeutice în urticaria şi angioedemul cronice

- antagoniştii mediatorilor specifici ai mastocitelor (leucotrieni, prostaglandine, factori de activare a plachetelor şi tromboxanului A2);
- inhibitorii eliberării mediatorilor;
- antagoniştii unor citokine şi limfokine (IL1 şi 3, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage) ducând la inhibiția interacțiunii mastocit-limfocit;
- blocarea efectelor moleculelor de adeziune a leucocitelor şi substanței P, cu influențarea răspunsului inflamator cutanat;
- inhibarea chemotaxiei, activării şi acumulării de celule inflamatorii la nivel cutanat, prin dapsonă, hidroxiclorochin etc.

Tratamentul angioedemului ereditar

Androgenii atenuați ca danazolul şi stanazolul induc sinteza inhibitorului C1 esterazei de către ficat la aceşti pacienți, prevenind atacurile de angioedem. Persoanele cu inhibitor al C1 esterazei anormal funcțional răspund de asemenea, deoarece au o genă normală.

Dacă atacul de angioedem survine, cel mai bun tratament sunt perfuziile de plasmă sau inhibitor al C1 esterazei purificat. Uneori se ajunge la intubație sau traheotomie.

Tratamentul unor forme etiologice particulare de urticarie şi angioedem

Urticaria la frig sau căldură: sunt necesare tentative de acomodare la factorii fizici respectivi.

Urticaria aquagenică: se poate aplica ulei inert pe piele.

Urticaria întârziată la presiune: nu răspunde la antihistaminice. Se poate recurge la corticosteroizi sau inhibitori de ciclooxigenază (aspirină, indometacin).

2. Eczema

2.1 Definiție: este o formă de răspuns inflamator a pielii, indusă de un spectru larg de factori externi şi interni care produc sensibilizare, definită histologic prin spongioză şi vezicule interstițiale.

2.2 Clasificare

- **eczeme exogene**: dermatita de contact, dermatita infecțioasă (microbiană, dermatofitide)
- **eczeme endogene**: dermatita atopică, eczema discoidă (vulgară) ş.a.

2.3 Aspecte clinice

- **eczema acută**: inițial apare eritem însoțit de edem în plăci, cu margini uzual rău definite. Apoi, pe suprafața plăcilor apar vezicule diseminate, însoțite de prurit (faza de veziculație). După deschiderea veziculelor (spontană şi în urma gratajului), rămân eroziuni din care se elimină mereu serozitate (faza de exudație). Serozitatea se usucă apoi formându-se cruste gălbui (faza de formare a crustelor). După detaşarea crustelor apare o descuamare, cu scuame fine în mici lambouri. Mai persistă apoi un timp eritemul şi se ajunge la rezoluție, fără cicatrici (faza de vindecare, cu „restitutio ad integrum").
- **eczema cronică**: este mai puțin veziculară şi exudativă, mai scuamoasă, pigmentată, cu tegument îngroşat, mai frecvent cu fisuri dureroase şi lichenificare.

Complicațiile eczemei sunt infecția bacteriană şi lichenificarea.

2.4 Forme comune de eczemă

Eczeme exogene

Dermatita de contact

- **Dermatita de contact iritativă**: este o reacție inflamatorie locală neimunologică urmând unei singure expuneri sau unor expuneri repetate ale pielii la chimicale toxice, iritante.

Dermatita de contact iritativă acută este produsă de iritanți puternici după o singură aplicare sau puține contacte. Aspectul clinic merge de la o reacție uşoară cu eritem la o reacție intensă cu eritem, edem, bule, uneori necroză. Reacția apare la minute sau ore de la expunerea la agentul chimic, este localizată pe aria de contact maxim şi are margini net delimitate. În unele cazuri vindecarea este rapidă.

Dermatita de contact iritativă cronică (dermatita de insultă cumulativă): este datorată unor insulte repetate produse de iritanți de grad scăzut. Aspectul clinic se înscrie de la uscăciune şi fisurarea pielii la eritem, veziculo-bule, scuame, fisuri şi îngroşarea graduală. Leziunile au o delimitare slabă față de pielea înconjurătoare.

Această dermatită necesită săptămâni, luni şi chiar ani pentru a se dezvolta. Cel mai frecvent afectează mâinile şi spațiile interdigitale la gospodine sau fața în caz de intoleranță la cosmetice. Ea tinde să fie mai statică şi mai puțin pleomorfică.

- **Dermatita de contact alergică** este o manifestare eczematoasă produsă printr-o reacție de hipersensibilitate întârziată la variate haptene în contact cu pielea. Mai multe sau numeroase expuneri sunt uzual necesare înainte de sensibilizare.

Dermatita de contact alergică acută evoluează în faze adesea intricate:

- faza eritematoasă: placă eritemato-edematoasă, cu margini neregulate, rău delimitate;
- faza veziculoasă: apariția de vezicule cu lichid clar, confluând câteodată în pseudobule;
- faza de zemuire: eliminarea serozității prin ruperea veziculelor, spontană sau în urma gratajului;
- faza de formare a crustelor: uscarea serozității determină cruste gălbui;
- faza de descuamare: detaşarea de scuame subțiri în mici lambouri;
- faza de vindecare: persistența un timp a eritemului, vindecarea fără sechele.

Pruritul este simptomul subiectiv întotdeauna prezent.

Leziunile cutanate sunt plăci şi placarde, neregulate, rău delimitate, depăşind zona de contact cu alergenul; apar adesea manifestări secundare, la distanță.

- <u>Dermatita de contact alergică cronică</u>

  Aspectul leziunilor este uscat, cu eritem, scuame, fisuri, escoriații şi lichenificare secundară; adesea apare hipercromie reziduală. Diseminarea secundară la distanță este frecventă.

Tipuri speciale ale dermatitei de contact alergice

- **Urticaria de contact**: este o reacție urticariană apărută pe zona de contact cu o substanță chimică (proteine, chimicale simple) a pielii intacte.

Mecanismul de producere este neimunologic sau imunologic incert.

Tabloul clinic: debutul brusc, cu prurit şi senzație de arsură apărute la secunde sau minute de la contact, şi apare o erupție localizată urticariană sau veziculoasă (în dermatita de contact la proteine) sau urticarie generalizată şi simptome anafilactoide. Leziunile dispar în câteva ore sau uneori persistă sub forma unei dermatite cronice.

Factorii etiologici implicați sunt vegetale crude, carnea crudă, coloranții pentru păr, persulfatul de amoniu, formaldehida, medicamentele (bacitracină, estrogeni – topic), plantele, latexul, perii de animale (câine, pisică), saliva de animale (câine, pisică) ş.a.

- **Dermatita de contact fotoalergică** este o reacție la un fotoalergen. Mecanismul de producere este imunologic.

Tabloul clinic este reprezentat de leziuni de tipul dermatitei de contact alergice, localizate pe zonele fotoexpuse ale pielii, cu respectarea zonei submentoniere şi a „triunghiului lui Wilkinson" îndărătul urechii. Evoluția este uneori cu sensibilizare de durată la lumină.

Fotoalergenii de contact majori sunt fenotiazinele, sulfonamidele, antiinflamatoriile nesteroidiene, acidul paraminobenzoic, acidul cianic şi esterii, chinina, parfumurile, thioureea etc.

- **Dermatita de contact la alergeni aeropurtați** este produsă de praf, spray-uri, polen, chimicale volatile.

Tabloul clinic este sub forma unei reacții iritative, alergice, fototoxice, fotoalergice sau urticarie de contact. Unii agenți pot produce mai mult decât un singur tip de reacție.

- **Dermatita de contact a mucoaselor** este rară, secundară sensibilizării cutanate la aceleaşi substanțe.

Aspecte clinice:

- stomatita de contact: senzație de arsură, eritem de intensitate variabilă, cu sau fără edem; veziculația este rar vizibilă, fiind prezente eroziuni prin deschiderea veziculelor; reacțiile lichenoide pot apare după contacte persistente la alergeni; dermatita de contact perioralã este întotdeauna asociată, afectând buzele şi pielea adiacentă.

  Alergenii implicați sunt în produse dentare şi pentru igiena bucală, aditivi din alimente, metale din proteze dentare, medicamente, etc.

- dermatita de contact a mucoasei nazale este produsă de picături nazale cu antibiotice, antihistaminice.

- dermatita de contact a mucoasei genitale este produsă de scutece, medicamente topice, produse de toaletă etc.
- dermatita de contact a conjunctivei este produsă de medicamente topice ş.a.

- **Dermatita de contact la alergeni ingerați (sistemic indusă)**
  Aspectele clinice sunt reprezentate de:
  - aprinderea dermatitei pe locurile contactului anterior cu alergenul;
  - aprinderea dermatitei pe locurile patch testelor anterioare;
  - rash generalizat, cu interesarea în particular a feselor, zonei anogenitale, pliurilor, pleoapelor („sindromul baboon");
  - vasculită, eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson.

Patofiziologia dermatitelor de contact

Dermatita de contact iritativă: substanțele iritante sunt capabile să producă o injurie toxică directă şi o reacție inflamatorie în pielea oricărei persoane, după contact.

Procesele imunologice nu sunt implicate.

Factorii care influențează răspunsul cutanat sunt: proprietățile fizice şi chimice ale substanței, concentrația, vehicolul, durata expunerii, vârsta pacientului, sexul, zona de acțiune, dermatita asociată, influențele genetice, atopia, factorii de mediu (umiditate, temperatură) etc.

Dermatita de contact alergică este o reacție întârziată de tip IV, mediată de celule. Inițial, o haptenă (un antigen cu greutate moleculară joasă) vine în contact cu pielea şi se formează un complex haptenă-proteină transportoare. Acest complex se asociază unei celule Langerhans epidermice care prezintă acest antigen unei celule T-helper, determinând eliberarea a variați mediatori. Subsecvent, expansiunea celulelor T în ganglionii limfatici regionali produce limfocite T efectoare cu memorie specifică care ajung în circulația generală. Durata procesului de sensibilizare este de 5-21 zile. La reexpunerea la antigenul specific, se produce o proliferare a celulelor T activate, eliberarea mediatorilor şi migrarea celulelor T citotoxice, rezultând o inflamație, care apare la 48-72 ore după expunere.

Factorii care influențează sensibilizarea de contact sunt reprezentați de: vârstă, sex, rasă, predispoziția genetică, zona de contact, factorii locali (dermatoze preexistente, traumatisme, ocluzie), calea primară de sensibilizare ş.a. Atopicii prezintă o tendință mai redusă de a dezvolta sensibilizare de contact, legat de activitatea deficitară a limfocitelor T helper 1.

Etiologia dermatitelor de contact

Iritanții de contact: alcali (hidroxid de sodiu şi de potasiu, săpunuri, silicat de sodiu, fosfat trisodic ş.a.), acizi (sulfuric, clorhidric, nitric, cromic, salicilic, acetic ş.a.), agenți de curățare (detergenți, agenți tensioactivi, săpunuri ş.a.), agenți oxidanți (peroxid de hidrogen, hipoclorit de sodiu,

peroxid de benzoil ş.a.), organici (etanol, metanol, acetonă, benzen, toluen, propilen glicol), plante (usturoi, ceapă, muştar, corn ş.a.), medicamente topice (cantaridină, acid salicilic, acid retinoic, resorcinol, alcooli, cloroform, gudroane, ditranol, compuşi de mercur, sulf, permanganat de potasiu ş.a.), produse animale (enzime pancreatice) etc.

Alergenii de contact: nichel, crom, cobalt, aur (mai rar), compuşi de mercur, arsenicale, răşini formaldehidice şi epoxi, coloranți (parafenilendiamină), acrilați, medicamente topice (sulfonamide, penicilină, neomicină, kanamicină, gentamicină, antiinflamatorii nesteroidiene, balsam de Peru, benzocaină, compuşi chinolonici, corticosteroizi, lanolină ş.a.), produse cosmetice (coloranți pentru păr, farduri, ruj, mascara, creme, antiperspirante, parfumuri etc.), produse de igienă (detergenți, săpunuri, dentifrice), plante (tătănească, crizanteme, gălbenele, camomilla, floarea soarelui, păstârnac, usturoi, ceapă, iederă, lalele, narcise, anemone etc.), colofoniu, amestecul thiuram (folosit la vulcanizarea cauciucului), conservanți (quaternium 15), formaldehida, latex, produse animale (peri, salivă) etc.

Aspecte clinice în relație cu etiologia dermatitei de contact alergice

Topografia leziunilor

- la lobulul urechii, pumn, ombilic: sensibilizare la nichelul din bijuterii, brățara pentru ceas, butoni de la blue jeans; mai rar pe locul venopuncției, de la acul pentru această manevră;
- la pleoape: alergie la produse cosmetice (farduri, mascara, gene false, creme, lac pentru unghii), vopsea pentru păr, medicamente topice, nichel, plante, alergeni aeropurtați, lentile de contact;
- la frunte, pe pielea capului: alergie la vopseaua pentru păr, şampoane şi alte produse de îngrijire a părului, nichel (din agrafe pentru păr);
- la față, gât, pe dosul mâinilor: sensibilizare la agenți fotosensibilizanți, săpunuri, cosmetice, parfumuri (din loțiuni şi creme pentru bărbierit), nichel (bijuterii, stetoscop, ochelari), alergeni aeropurtați, fotoprotectoare, substanțe din diverse tipuri de măşti;
- la ureche: sensibilizare la nichel, antiseboreice, proteze auditive, parfumuri (retroauricular);
- pe trunchi: sensibilizare la nichel (bretele, butoni, fermoare), cauciuc (elastic din lenjerie), parfumuri, produse de îngrijire a pielii, detergenți, textile (prin răşini, coloranți);
- în regiunea axilară: alergie la antiperspirante şi deodorante (prin parfum – axila interesată în întregime), textile (prin răşini, coloranți – nu este interesată zona centrală a axilei);
- la mâini: sensibilizare la săpun, detergenți (prin parfumuri, coloranți), cauciuc (din mănuşi), plante;

- la pumn: sensibilizare la nichel, crom;
- pe abdomen: alergie la elastic, nichel (periombilical);
- în regiunea ano-genitală, fesier: sensibilizare la scutece la sugar, medicamente topice şi administrate sistemic (cu eliminare prin fecale, urină), cauciuc din prezervative, substanțe din creme spermicide, cupru din dispozitive contraceptive uterine, lac pentru unghii (vulvar);
- la gambă: alergie la medicamente topice, ciorapi (elastic, coloranți), plante;
- la picior: alergie la constituenți ai încălțămintei: cauciuc, coloranți, crom – folosit la tratarea pielii, adezive, nichel;
- bucal şi peribucal: sensibilizare la alimente (cafea), gume de mestecat, dentifrice, metale din proteze dentare (mercur din amalgam, bismut, crom, nichel, aur, cupru, zinc), materiale acrilice, antiseptice, anestezice topice.

Morfologia erupției

- eritem şi edem marcat, vezicule şi pseudobule, distribuția în benzi şi striuri – în dermatita de contact la plante;
- eritem şi edem marcat, vezicule şi pseudobule pe zone fotoexpuse (față, gât, decolteu, dosul mâinilor şi picioarelor) – în dermatita prin fotosensibilizare de contact;
- leziuni aranjate inelar – în dermatita la metale (inel, brățară), la elastic;
- leziuni eritemato-edematoase urmate de pigmentație, pe părțile laterale ale gâtului – în dermatita la parfumuri (berloque dermatitis);
- leziuni hiperkeratozice în zona centrală a palmelor şi/ sau zonele de presiune ale plantelor – în dermatite cronice de contact agravate de traumatismul mecanic, cel mai adesea etiologia fiind neprecizată.

Investigații paraclinice

- testele epicutanate (patch teste) la substanțe de contact sunt făcute la distanță de puseul de eczemă, în perioada de acalmie. Două metode sunt curent folosite: camera Finn şi sistemele True test. Testele sunt aplicate pe spate, pentru 48 ore şi sunt citite la 15 minute de la scoatere. A doua lectură se face la 72-96 ore şi uneori la 7 zile (pentru corticosteroizi).

  Interpretarea patch testului este următoarea:

  negativ: pielea de aspect normal
  +: eritem, edem
  ++: eritem, edem, vezicule

+++: eritem, edem, vezicule numeroase, confluate în veziculo-bule.

Pentru testare se pot utiliza:

- o baterie standard cu alergeni comuni (bateria europeană cu 28 substanțe);
- produse utilizate de către pacient;
- baterii specializate (produse de coafură, cosmetice, produse folosite pentru fotografii, pictură etc.).

Pentru evaluarea fotoalergiei de contact se folosesc fotopatchteste: patch testul standard este aplicat 24 ore, apoi se expune la UVA 5-15 J/m^2 şi citirea se face după 48 ore. Pentru 6-metilcumarină se aplică patch testul numai 30 minute. Din substanțele fotosensibilizante fac parte sulfonamidele, fenotiazinele, acidul paraaminobenzoic, 6-metil cumarina, tetraclorsalicilanilida ş.a.

Un duplicat de patch teste fără iradiere este uzual adăugat pentru a aprecia reacțiile de hipersensibilitate întârziată de rutină.

Testele epicutanate sunt singura metodă valabilă pentru diagnosticul dermatitei de contact alergice şi diferențierea acesteia de dermatita de contact iritativă.

- testele intradermice pot fi realizate numai pentru unii alergeni;
- testele deschise cu aplicare repetată: când patch testul este negativ, dar suspiciunea clinică de dermatită de contact alergică este mare se poate recurge la testul deschis repetat, substanța suspectată fiind aplicată pe o arie pătrată de la nivelul antebrațului, de 2 ori/ zi, timp de o săptămână. Dacă apare o dermatită de contact locală, testul este pozitiv.

  Aceste teste deschise repetate au valoare diagnostică în caz de expunere cronică zilnică, la nivel scăzut.
- biopsia cutanată: tabloul histologic este similar pentru toate tipurile de dermatită de contact (spongioză, acantoză, parakeratoză, vasodilatație, edem şi infiltrat perivascular cu celule mononucleare la nivelul dermului);
- teste in vitro: testul de transformare limfoblastică, inhibiția migrării macrofagelor ş.a.

Diagnostic diferențial: dermatita atopică (are un tablou diferit prin topografia leziunilor şi cronicitate), eczema numulară, dermatita infecțioasă (eczemă microbiană, dermatofitide), dermatita seboreică, neurodermatita, erupții dishidrozice, erupții medicamentoase, psoriazis, angioedem (la față), lupus eritematos, dermatomiozită ş.a.

Diagnostic etiologic

Identificarea agentului etiologic al dermatitei de contact (iritative sau alergice) se sprijină pe:

- interogatoriul: permite suspectarea unei sau mai multor substanțe de contact şi orientează testele epicutanate. Trebuie de luat în considerație:
  - circumstanțele de apariție a dermatozei: precizarea activităților care au putut determina contactul cu o substanță chimică, în mediul casnic, profesional, etc.;
  - topografia inițială a leziunilor (corespunde locului de contact cu agentul etiologic, chiar dacă ulterior se produce diseminarea la distanță în dermatita de contact alergică) are valoare mare de orientare;
  - evoluția în timp a leziunilor, ameliorarea sau agravarea, legate de anumiți factori (de ex. întreruperea şi reluarea lucrului, în cazul dermatitelor de contact profesionale);
  - tratamentele locale utilizate înainte şi după apariția dermatitei, produsele de igienă utilizate, cosmeticele şi parfumurile aplicate, etc.
- examenul clinic:
  - aspectul clinic al dermatitei orientează cel mai adesea către o manifestare de tip iritativ sau de sensibilizare, deşi uneori diferențierea nu este posibilă;
  - localizarea leziunilor are valoare de orientare asupra anumitor etiologii.
- testele epicutanate: este necesar ca rezultatele testelor epicutanate să fie corelate cu datele interogatoriului pentru a concluziona că substanțele identificate prin aceste teste sunt realmente responsabile de manifestările recente. Ele pot fi uneori legate de o sensibilizare veche. Un rezultat negativ nu elimină o alergie de contact cu certitudine.

Complicațiile dermatitei de contact

- suprainfecții microbiene şi micotice;
- eritrodermie, cu generalizarea leziunilor cutanate;
- hiperpigmentație sau hipopigmentație.

Impactul socioprofesional poate fi important în cazul dermatitelor de contact alergice profesionale, în special cu localizare la mâini, necesitând schimbarea locului de muncă.

Tratament şi prevenire

Tratamentul etiologic

- îndepărtarea unor substanțe iritante dacă este posibil.

- îndepărtarea alergenilor: sursele de alergeni, ca şi substanțele cu acțiune încrucişată, trebuie să fie explicate pacientului. Un substitut nesensibilizant trebuie să fie indicat. Când evicția alergenului nu este posibilă, protecția vestimentară poate fi uneori eficientă, în funcție de tipul substanței. În caz de alergie profesională este justificată oprirea lucrului, realizarea testelor epicutanate şi declararea cazului. Activitatea profesională şi postul de lucru vor fi în această situație fixate în colaborare cu medicina muncii.

Tratamentul simptomatic:

- medicația sistemică: antihistaminicele sunt inutile, corticoterapia este indicată în cazuri severe de dermatită de contact acută;
- tratamentul topic:
  - agenții cu acțiune de uscare (sulfatul de aluminiu, acetatul de calciu), sunt utilizați în erupții acute, veziculoase şi zemuinde;
  - corticosteroizii: pot fi superpotenți, cu potență înaltă, mijlocie sau joasă.
    - din corticosteroizii superpotenți sunt: clobetasolul dipropionat 0,05% (Dermovate®), betametasonul dipropionat 0,5% (Dicorten®) ş.a.;
    - corticosteroizii cu potență înaltă sunt: metilprednisolonul aceponat 0,1% (Advantan®), fluocinonidul 0,05% (Metasyn®), halcinonidul 0,05%, amcinonidul 0,05% (Cyclocort®), mometasonul furoat 0,1% (Elocom®), hidrocortizonul butirat 0,1% (Locoid®), betametasonul valerat (Beloderm®) ş.a.;
    - corticosteroizii cu potență mijlocie sunt: fluocinolonul acetonid (Fluocinolon A®), fluticazonul propionat 0,05% (Cutivate®), triamcinolonul acetonid 0,01-0,5% (Triamcinolon A®), pivalatul de flumetazon 0,02% (Pivalat de flumetazon®, Locacorten®), dipropionatul de alclometazonă (Afloderm®), clobetasolul butirat ş.a.;
    - corticosteroizii cu potență joasă sunt: hidrocortizonul acetat 0,25-2,5% (Unguent cu hidrocortizon® 1%), desonidul 0,05%, dexametazonul 0,1% ş.a.

Tratamentul cu corticosteroizi topici în dermatita de contact trebuie să fie în acord cu vârsta pacientului, sediul anatomic, tipul manifestării. Alegerea vehicolului

şi a tipului de preparat (unguent, emulsie, cremă, gel, loţiune, soluţie, spray) au o importanţă mare. Soluţiile, loţiunile, gelurile sau spray-urile sunt recomandate pentru leziuni inflamatorii, exudative şi pentru zonele păroase. Cremele şi loţiunile sunt cele mai indicate în localizările la pliuri. Unguentele au o acţiune bună pe leziunile cronice lichenificate.

Efectele secundare ale corticosteroizilor topici sunt: atrofie cutanată, telangiectazii, purpură, leziuni acneiforme, dermatită perioralã (papule inflamatorii foliculare şi pustule pe bărbie, în zona perioralã şi perinazală), hirsutism, infecţii cutanate etc. Alergia de contact poate fi de asemenea un efect secundar al acestei terapii.

Efectele secundare sistemice includ supresia axului hipotalamo-pituitar-adrenal, sindrom Cushing ş.a., datorită corticosteroizilor topici superpotenţi, în special la sugari şi copii.

- imunomodulatoarele topice (antagoniştii de calcineurină):
  - Pimecrolimus (Elidel®) cremă: s-a dovedit eficient în suprimarea dermatitei de contact la nichel; în dermatita cronică a mâinilor, tratamentul ocluziv este eficient şi bine tolerat, nivelul sanguin al substanţei fiind redus, iar efectele secundare sistemice absente;
  - Tacrolimus (Protopic®) cremă: a redus semnificativ răspunsul la reexpunerea la DNCB la voluntarii sensibilizaţi la această substanţă de contact puternică.
- emolientele sunt indicate în dermatita de contact cronică.

Măsuri de profilaxie: evitarea substanţelor iritante şi a alergenilor de contact, în special în cazul profesiilor cu risc înalt. Emolientele trebuie să fie nesensibilizante şi cosmetic acceptabile.

Dermatita infecţioasă

Eczema microbiană: este o eczemă localizată în proximitatea unui focar infecţios microbian cutanat, ca o plagă infectată, ulcer de gambă infectat, escară, fistulă, intertrigo, impetigo, ectimă ş.a.

Tabloul clinic şi evoluţia stadială corespund eczemei. În cazurile severe edemul este marcat, în special la faţă şi la membre, apar vezicule mari, exudaţie importantă, urmând crustele şi descuamaţia. În cazurile uşoare leziunile sunt mai uscate, scuamoase, cu fisuri.

Pot apare manifestări la distanţă de tip „idă” prin autosensibilizare.

Patofiziologie: agenții bacterieni (streptococul, stafilococul ş.a.) pot determina o reacție de hipersensibilitate de tip întârziat, uneori adăugându-se autosensibilizarea.

Tratament:

- antibiotice administrate sistemic, pentru înlăturarea focarului microbian primar;
- agenți antibacterieni topici şi corticosteroizi topici.

Dermatofitidele: sunt reacții eczematoase secundare unei infecții dermatofitice a pielii (tinea pedis, manum, corporis, cruris). Leziunile sunt mai frecvent localizate la picioare, gambe, mâini, antebrațe. Poate apare şi o erupție papulo-veziculoasă, pruriginoasă la distanță de focarul micotic.

Agenții fungici determină o reacție de hipersensibilitate întârziată, asociindu-se uneori un mecanism de autosensibilizare.

Tratament:

- agenți antifungici sistemic;
- antifungice topice şi corticosteroizi topici.

Eczeme endogene

Dermatita atopică: este o formă cronică de eczemă cu o componentă genetică importantă. Creşterea prevalenței în ultimele decenii se explică preferențial prin acțiunea factorilor de mediu.

Aspecte clinice

- faza sugarului (infantilă): eczema debutează pe față (pe obraji) şi frunte, dar se poate întâlni oriunde pe suprafața cutanată, în special pe scalp, gât, membre. Leziunile sunt plăci eritemato-edematoase pe care se dezvoltă rapid vezicule intens pruriginoase, care se deschid şi lasă eroziuni zemuinde, prin uscarea serozității apărând cruste. În final evoluția este spre scuame şi rezoluție fără sechele.

Manifestările au o evoluție fluctuantă de la vârsta de 2 luni până la 2 ani (uneori mai puțin).

- faza copilului: eczema afectează de predilecție pliurile de flexie ale coatelor şi genunchilor, părțile laterale ale gâtului, pleoapele, partea de flexie a pumnilor şi gleznelor, zona retroauriculară, partea posterioară a coapselor, fesele. Distribuția pe părțile de extensie nu este însă rară. Atingerea mâinilor, cu modificări ale unghiilor este comună.

Leziunile pot fi plăci zemuinde şi crustoase, dar cel mai adesea sunt uscate, scuamoase, cu escoriații şi lichenificare. Pruritul este

constant, intens. Evoluția se aranjează de la 3-4 ani la 9-10 ani de viață ai copilului.

- faza adolescentului – adultului tânăr: eczema este localizată în pliuri, dar de asemenea pe față, gât, brațe, spate. Leziunile sunt plăci uscate, infiltrate, lichenificate, fără zemuire şi cruste. Evoluția este de la 12 ani la 20 ani de viață.
- faza adultului (după 20 ani): tabloul clinic este similar cu acela din faza adolescentului. Eczema este localizată în special la pliuri şi la mâini. Pruritul este intens şi lichenificarea este comună.

Numai 10% din cazurile de dermatită atopică cu debut la vârsta sugarului sau copilului persistă la vârsta adultului.

Alte manifestări atipice în dermatita atopică sunt: eczema discoidă, pitiriazis alba, dermatita seboreică infantilă, eritrodermia ş.a.

Alte stigmate de atopie sunt: pielea uscată (datorită abilității scăzute de a lega şi reține apa), keratoza pilară (orificiile foliculare sunt umplute cu dopuri cornoase, mai ales pe partea posterolaterală a brațelor şi anterioară a coapselor), rărirea sprâncenelor în partea laterală, keratoză punctată palmară şi plantară, colorația albăstruie a pielii periorbitare, simetrică, asimptomatică, întotdeauna asociată cu o congestie nazală cronică, hiperliniaritatea palmară şi plantară accentuată prin lubrifiere, dublu pliu infraorbitar (liniile Dennie – Morgan), cută liniară verticală exagerată paranazal, pigmentație a pielii gâtului, anomalii vasculare (paloarea pielii, dermografism alb, temperatură scăzută a degetelor de la mâini şi de la picioare, vasoconstricție accentuată la expunerea la frig) ş.a.

Dezordini asociate

- alte manifestări de atopie: rinita alergică, astm, conjunctivită, urticarie şi angioedem IgE mediate, reacții IgE mediate în tractul gastrointestinal etc.;
- alte reacții alergice: reacții severe la înțepături de insectă, sensibilitate la medicamente ş.a.;
- dezordini genetice şi autoimune: ihtioză, agamaglobulinemie, boală celiacă, alopecia areata, cataractă anterioară subcapsulară ş.a.;
- susceptibilitate la infecții: *Staphylococcus aureus* este prezent în cantitate mare în leziuni dar şi pe pielea aparent sănătoasă, putând apare impetigo, foliculite, etc. Infecții virale cu v. herpesului simplu (eczema herpeticum), veruci plane şi moluscum contagiosum (cu localizare în pliurile antecubitale şi poplitee) pot fi remarcate. Infecții fungice cu dermatofiți şi candidoze pot constitui complicații ale dermatitei atopice.

Patofiziologie

Manifestările atopice sunt dependente de interacțiunea a numeroşi factori constituționali şi externi precipitanți.

Factorii genetici

Mulţi dintre pacienţii cu dermatită atopică au un istoric familial pozitiv pentru triada atopică: dermatită, rinită alergică şi astm. Deşi modul de transmitere este obscur, transmiterea autosomal dominantă cu penetranţă variabilă este postulată. Aria cromozomului 11q13 unde se găseşte gena subunităţii beta a receptorului de înaltă afinitate pentru IgE a fost asociată cu manifestările atopice respiratorii.

Prezenţa unei familii de gene ale citokinelor (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 şi GM-CSF) grupate pe cromozomul 5q 31-33 a dus la un interes particular. Mai multe studii au raportat legătura între IgE totale, hiperreactivitate bronşică şi astm cu markeri din acest grup de gene. Expresia genei IL-4 joacă de asemenea un rol critic în expresia atopiei.

Anomaliile sistemului imun

- hiperproducţie de IgE: nivelele serice ale IgE sunt ridicate la 80% din pacienţii cu dermatită atopică, dar aproximativ 5% din populaţia normală are de asemenea nivele serice crescute de IgE. Răspunsul la antigene a IgE este crescut;
- eosinofilie, nivele crescute serice a proteinei cationice a eosinofilului şi selectinei E solubile (sE-selectin);
- dezechilibru în numărul şi funcţia subseturilor de celule T. Limfocitele T helper pot fi divizate în Th1 şi Th2 şi în dermatita atopică subsetul Th2 este supraactiv şi produce interleukină-4 (IL-4), interleukină 5 (IL-5) şi interleukină 13 (IL-13), care stimulează producerea de IgE de către limfocitele B. Subsetul Th1 este scăzut ca număr şi funcţie cu nivele scăzute de interferon gama (IFN-γ);
- răspuns scăzut al limfocitelor in vitro la antigene şi mitogeni;
- incompetenţa celulelor T supresor;
- activarea cronică a macrofagelor, cu secreţie crescută a factorului de stimulare a coloniilor de granulocite – macrofage (Gm-CSF), a prostaglandinei E 2 (PGE2) şi interleukinei 10 (IL-10);
- mastocite şi bazofile hipersecretante;
- supraproducţia de citokine proinflamatorii şi chemokine de către keratinocite este baza biochimică pentru hiperreactivitatea cutanată şi un mecanism important de răspunsuri imune susţinute în piele, în dermatita atopică.

  Inflamaţia acută a pielii este asociată cu predominenţa expresiei IL-4 şi IL-13, iar inflamaţia cronică cu expresie crescută a IL-5, IL-12 şi IFN-γ. În dermatita atopică acută este o expresie înaltă a receptorului IL-4, în timp ce în boala cronică este un nivel crescut al receptorului IL-5 şi a ARN mesager al receptorului GM-CSF.
- celulele Langerhans şi macrofagele care infiltrează leziunile cutanate de dermatită atopică poartă IgE pe suprafaţa lor. Au fost demonstraţi

receptori IgE de înaltă afinitate (FcεRI) pe celulele Langerhans şi receptori IgE de joasă afinitate pe macrofage. Activarea prin alergeni şi autoanticorpii față de IgE pot contribui la inflamația cutanată. Celulele dendritice epidermice, izolate din leziunile cutanate ale dermatitei atopice, stimulează celulele T autologe.

Autoreactivitatea IgE poate fi un factor patogenic în dermatita atopică. În ser sunt prezenți anticorpi IgE direcționați împotriva proteinelor umane.

Anomalii vasculare

- dermografism alb: o linie apare în lungul zonei de apăsare pe tegument cu unghia sau cu un instrument bont, în loc de un răspuns normal „wheal and flare";
- o reactivitate redusă la histamină după injectarea intradermică;
- o reacție negativă la patch testul cu esteri ai acidului nicotinic (trafuril);
- albire întârziată după injecția intradermică de acetilcolină etc.

Factori farmacologici

Leucocitele de la pacienții cu dermatită atopică au o reactivitate crescută a fosfodiesterazei (PDE) adenozin monofosfatului ciclic (AMPc). Activitatea mare a PDE poate permite o sinteză crescută de IgE de către limfocitele B şi producerea IL-4 de către celulele T. Monocitele în dermatita atopică au o izoenzimă unică PDE, foarte activă şi nivelul crescut al complexului AMPc-PDE din aceste celule contribuie la secreția ridicată de IL-10 şi prostaglandină E2 (PGE2). Acestea inhibă secreția de IFNγ de către limfocitele T.

Factori trigger

- iritanții: săpunul, lâna, dezinfectantele (clorul), factorii ocupaționali, fumul de țigară etc. Această piele iritabilă din dermatita atopică este datorată uscăciunii, legată de perturbările în conținutul lipidic şi hidratarea epidermului, atingerea funcției de barieră a pielii, creşterea abilității de a elibera histamina, perturbarea activității sistemului AMPc – PDE.
- alergenii:
  - alimente: lapte, ouă, cereale, crustacee, produse din soia, alune ş.a.;
  - aeroalergeni: praf de casă, polen, mucegaiuri, peri de animale ş.a;
  - agenți infecțioşi: *Staphylococcus aureus* (prin toxine cunoscute că acționează ca superantigene şi stimulează activarea celulelor T şi macrofagelor), *Pityrosporum* ş.a.;
  - medicamente: penicilină, aspirină ş.a.
- hormonii: menstruația, sarcina, naşterea şi menopauza sunt asociate cu exacerbări, dar un efect opus este de asemenea posibil;
- factorii psihologici: perturbările în sistemul adenilatciclază – adenozin monofosfat ciclic, sau acțiunea neuropeptidelor (polipeptidul vasoactiv

intestinal, substanța P) sunt legături posibile; o strânsă relație anatomică între mastocite şi terminațiile nervoase şi un număr crescut de fibre nervoase imunoreactive în dermatita atopică au fost demonstrate;

- climatul: există influențe ale evoluției dermatitei atopice legate de anotimp; expunerea la soare este benefică, dar poate fi de asemenea o fotosensibilitate în unele cazuri;
- transpirația: poate cauza prurit şi secundar eczema. O producție de sudoare crescută sau din contra redusă a fost raportată în dermatita atopică. Producția crescută de sudoare poate fi consecința unei sensibilități crescute a părții parasimpatice a sistemului nervos autonom din cauza blocării simpatice (teoria lui Szentivany).

Descoperirile recente în domeniul mecanismelor genetice şi imunologice ce determină inflamația cutanată în dermatita atopică au condus la o mai bună înțelegere a istoriei naturale a dermatitei atopice şi au evidențiat rolul critic al funcției barierei epidermice şi a sistemului imun.

Debutul precoce al dermatitei atopice apare în absența unei sensibilizări detectabile IgE mediate şi, la unii copii, în majoritate fetițe, o astfel de sensibilizare nu apare niciodată.

Investigații de laborator

- numărătoarea elementelor sanghine în sângele periferic: eosinofilia poate fi adesea înregistrată;
- nivelul IgE serice: nivele ridicate (inconstant);
- nivelul IgG serice: creşterea nivelului IgG4, uneori;
- nivelul IgA serice: deficiență tranzitorie, devreme în copilărie;
- testele pentru hipersensibilitatea întârziată:
  - scăderea numărului limfocitelor T în sângele periferic;
  - răspuns diminuat al limfocitelor in vitro la antigene şi mitogeni;
  - răspuns scăzut sau rezultate negative la testarea cutanată la alergeni de contact (DNCB), extrase microbiene (PPD), extrase fungice (candidină, tricofitină);
  - incompetența celulelor T supresor.
- modificările histologice sunt acelea ale unei eczeme subacute sau cronice: acantoză, grade variate de spongioză, edem intracelular, vezicule interstițiale mici care se măresc prin degenerarea celulelor epidermice. În ariile de spongioză se remarcă o exocitoză cu celule mononucleare şi parakeratoză.

  În cazurile cu evoluție de durată, prelungirile interpapilare sunt alungite. Infiltratul dermic este predominent limfocitar, dar conține şi numeroase monocite, ca şi mastocite în număr crescut, eosinofilele fiind însă rare.

Microscopia electronică relevă prezența de numeroşi lisosomi în keratinocite în partea superioară a epidermului, în zonele de parakeratoză, ca un răspuns la injuria celulară.

Complicații

- infecții bacteriene cu stafilococi sau streptococi;
- infecții virale: herpes simplu (eczema herpeticum), vaccinia (eczema vaccinatum), veruci vulgare, molluscum contagiosum ş.a.;
- infecții fungice: dermatofitoze, candidoze ş.a.;
- eritrodermie exfoliativă, sindrom Sézary, boală Hodgkin;
- moarte subită la sugari cu dermatită atopică severă curând după internarea în spital. Cauza nu este determinată (infecții fulminante? reacții anafilactice?);
- atingeri oculare: cataractă subcapsulară anterioară sau posterioară, keratoconus.

Diagnostic diferențial:

- alte tipuri de eczemă (dermatita de contact alergică, eczema numulară), dermatita seboreică, psoriazisul, dermatofitoze, erupții medicamentoase, sindromul hiperIgE (dermatită cronică asemănătoare dermatitei atopice, o varietate de anomalii faciale şi scheletale, infecții bacteriene recidivante ale pielii şi tractului respirator, nivele de IgE serice crescute), sindromul Wiskott-Aldrich (o dezordine determinată genetic caracterizată prin purpură trombocitopenică, eczemă şi infecții recurente), scabia eczematizată ş.a.

Criterii de diagnostic pentru dermatita atopică

Criteriile lui Hanifin şi Rajka (1980) sunt:

≥ 3 din următoarele criterii de bază
- Prurit
- Morfologie tipică şi distribuție:
  - lichenificare flexurală sau hiperliniaritate la adulți
  - atingere facială şi a părților de extensie la sugari şi copii
- Dermatită cronică sau cronic recidivantă
- Istoric personal sau familial de atopie

Plus ≥ 3 criterii minore
- Xeroză
- Ihtioză/ hiperliniaritate palmară (keratoză pilară)
- Reactivitate cutanată de tip imediat (tip I)
- IgE serice crescute
- Vârsta timpurie a debutului

Tendința la infecții cutanate/ imunitate mediată celular scăzută
Tendința la dermatită nespecifică a mâinii/ piciorului
Eczema mamelonului
Cheilită
Conjunctivită recurentă
Pliu infraorbital Dennie-Morgan
Keratoconus
Cataractă subcapsulară anterioară
Pigmentare palpebrală
Paloare facială/ eritem facial
Pitiriazis alba
Pliuri anterioare ale gâtului
Prurit la transpirație
Intoleranță la lână şi solvenții lipidici
Accentuare perifoliculară
Intoleranță la alimente
Evoluție influențată de factori externi/ emoționali
Dermografism alb/ albire întârziată la agenți colinergici

Noul ghid de diagnostic pentru dermatita atopică (Williams et al., 1995)

Trebuie să aibă:

O afecțiune pruriginoasă (sau raportarea părinților privind gratajul la un copil)

Plus 3 sau mai multe din următoarele:

1. Istoric de atingere a pliurilor cutanate ca plicile coatelor, îndărătul genunchilor, partea anterioară a gleznei sau gâtul.
2. Istoric personal de astm sau rinită (sau istoric de boală atopică la o rudă de gradul 1 sau la cei sub 4 ani).
3. Istoric de piele în general uscată în ultimul an.
4. Dermatită flexurală vizibilă (sau dermatită atingând obrajii/ fruntea şi părțile de extensie ale membrelor la un copil sub 4 ani).
5. Debutul sub vârsta de 2 ani (neutilizat dacă copilul are sub 4 ani).

Scorul de severitate al dermatitei atopice este dificil de standardizat şi nu există un consens internațional. Din sistemele utilizate sunt: sistemul Rajka şi Lageland, indexul SCORAD, scorul SASSAD (the Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis), EASI (Eczema Area and Severity Index), ADASIC (Atopic Dermatitis Area and Severity Index), BCSS (Basic Clinical Scoring System), ADSI (Atopic Dermatitis Severity Index), SIS (Skin Intensity Score), ADAM (Assesment Measure for Atopic Dermatitis) etc.

Tratament şi profilaxie

Managementul dermatitei atopice include:

- înlăturarea iritanţilor (băile prea frecvente, săpunurile parfumate, îmbrăcămintea de lână etc.) şi alergenilor (alimente, praf de casă, mucegaiuri etc.);
- terapia sistemică:
  - antihistaminicele: antihistaminicele H1 sedative, pentru a controla pruritul noaptea (prometazina, trimeprazina sau hidroxizinul, alternativ) şi noile antihistaminice H1 (cetirizina, loratadina, desloratadina, ebastina, levocetirizina etc.) pot fi încercate;
  - ketotifenul, inhibitor al degranulării mastocitelor este de asemenea recomandat;
  - medicamente imunosupresive:
    - corticosteroizii: sunt indicaţi în cazurile care nu răspund la antihistaminice, corticosteroizi topici, emoliente etc. În cazurile severe, cu inflamaţie importantă: prednison 0,5-1 mg/kg/zi, cu reducere graduală în 7-21 zile, metilprednisolon oral, beclometazon dipropionat oral şi prin inhalare ş.a.
    - ciclosporina A (Sandimunn®, Neoral®): este eficientă în controlul dermatitei atopice severe; în doză de 2-5 mg/kg/zi în terapie de scurtă durată, poate duce la o ameliorare clinică semnificativă. Apoi doza poate fi ajustată la aproximativ 1-2 mg/kg/zi, pentru a scădea riscul efectelor secundare (toxicitate renală, hipertensiune arterială, complicaţiile imunosupresiei). Ciclosporina poate fi administrată la copii şi la adulţi.

      Efectele benefice ale ciclosporinei au fost atribuite în principal inhibiţiei activării celulelor T, producerii de IL-2, expresiei receptorului IL-2 şi inhibiţiei producerii altor citokine;
    - azathioprina (Imuran®, Azathioprine®), 50 mg de 2 ori/zi poate fi eficientă în dermatita atopică severă, dar după mai multe luni de tratament. Pacienţii trebuie să fie monitorizaţi pentru depresie medulară şi toxicitate hepatică; în folosirea pe termen lung este discutat riscul apariţiei de neoplazii.
    - micofenolatul mofetil (Cellcept®), un ester 2-morfolinoetil al acidului micofenolic, este un agent imunosupresiv mai nou care inhibă în principal celulele T şi B, este înalt eficient în tratamentul dermatitei atopice moderate-severe, în doză de 2 g/zi oral. Efectele adverse includ simptome gastrointestinale, leucopenie, anemie, dar la aceste doze sunt acceptabile.
    - leflunomidul este un imunosupresiv care inhibă sinteza de novo a pirimidinei, curent aprobat pentru tratamentul artritei reumatoide, eficient în tratamentul pe termen lung din cauza timpului de înjumătăţire extrem de lung a metabolitului activ. El

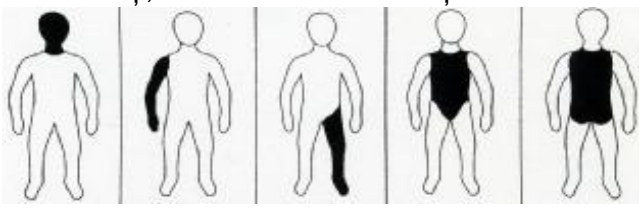
interferă cu proliferarea celulelor T şi a fost folosit în tratamentul de durată în cazuri severe, recalcitrante de dermatită atopică la adult. Doza inițială este de 100 mg/ zi, 3 zile, continuându-se cu o doză de întreținere de 20 mg/zi. Ca efect secundar a fost remarcată o creştere a transaminazelor serice, reversibilă.

- ulei din primula de seară, ulei de peşte etc.: pentru corectarea anomaliei nespecifice a metabolismului acizilor graşi uleiul de primula este administrat la pacienții atopici într-o doză de 12 capsule pe zi (480 mg) la adult şi 8 capsule (320 mg) pe zi la copil. Dacă nu este eficient după 6-8 săptămâni, tratamentul trebuie să fie întrerupt;
- interferonul gama: nivele serice scăzute de interferon constituie un aspect important al dermatitei atopice. Tratamentul sistemic cu IFN-γ recombinant, în injecții subcutanate, 50 $\mu g/m^2$, 5 zile în prima săptămână de tratament, urmate de 3 injecții pe săptămână pentru alte 3 săptămâni şi de 2 injecții pe săptămână pentru ultimele 2 săptămâni, este eficient în reducerea simptomelor clinice şi eosinofiliei, dar nu este asociat cu scăderea IgE. Efectele secundare pot fi: cefalee, mialgii, frisoane, nivele crescute ale transaminazelor serice, granulocitopenie etc.;
- timopentin, un extract activ de hormon timic, injectabil, are un oarecare beneficiu, deoarece anomalia imunologică de bază a dermatitei atopice este o maturare întârziată a sistemului imun.

- tratamentul topic:
  - comprese umede → uscate pentru faza acută, inflamatorie şi zemuindă; ele sunt antipruriginoase, curăță, hidratează şi calmează. Pot fi folosite o soluție salină, soluție de hipermanganat de potasiu diluată, nitrat de argint 0,5%, acetat de aluminiu 0,65%, aplicate pe un compres de tifon sub pansament ocluziv din polietilen, schimbându-se de 2 ori/ zi;
  - corticosteroizii topici: corticosteroizii slabi, moderați sau potenți constituie o terapie de bază în managementul dermatitei atopice. Nu este indicat de a folosi corticosteroizi puternici pe față pentru o perioadă mai lungă de 1-2 săptămâni fără urmărire din punct de vedere al efectelor secundare, pentru a preveni atrofia şi telangiectaziile. Este de asemenea important de înlăturat prescrierea exagerată a corticosteroizilor topici la copil, pentru a preveni efectele secundare locale şi sistemice, ca rezultat al absorbției prin pielea inflamată, de înlăturat folosirea pe suprafețe întinse şi timp îndelungat a corticosteroizilor puternici.

    O metodă simplă de dozare a cantității dintr-un produs topic (cremă, ungvent) aplicat la copil pe o anume suprafață cutanată este unitatea unui vârf de deget de adult. De exemplu la față şi

gât la un copil de 3-6 luni se aplică o unitate, la 1-2 ani 1½ unități, la 3-5 ani 1½ unități, iar la 6-10 ani 2 unități de dozare.



	Față şi gât	Membrul superior	Membrul inferior	Trunchi anterior	Trunchi posteior
Vârstă	Număr de unități vârf deget adult				
3-6 luni	1	1	1½	1	1½
1-2 ani	1½	1½	2	2	3
3-5 ani	1½	2	3	3	3½
6-10 ani	2	2½	4½	3½	5

În faza acută, ariile întinse de pe trunchi răspund bine la creme şi loțiuni cu corticosteroizi.

Pentru leziunile subacute sau cronice sunt indicate creme şi unguente conținând corticosteroizi. Pentru leziunile rezistente sau extinse, corticosteroizii topici sub ocluzie pot fi folosiți (absorbția este crescută cu mai mult de 100 ori), aplicați pentru 8-12 ore/ zi, timp de 3-7 zile. O metodă în mod special eficientă pentru ocluzie este „tratamentul cu două pijamale”. Se înmoaie în apă călduță o pijama din bumbac, este aplicat pe piele un corticosteroid slab sau moderat potent, pe pielea lezată, la culcare, după o baie şi se îmbracă pijamaua umedă, urmată de cea uscată. Dimineața tratamentul poate fi repetat sau poate fi urmat de aplicarea de emoliente. Aceeaşi metodă poate fi modificată, ca metoda a „două mănuşi”, „doi ciorapi”, „două bonete”, „două cămăşi” etc., în funcție de distribuția eczemei.

Metilprednisolon aceponat (Advantan®) este un dermatocorticoid potent (clasa II conform clasificării Miller şi Munro), nehalogenat, de ultimă generație, care se aplică o dată pe zi. Se caracterizează prin indicele terapeutic cel mai apropiat de profilul dermatocorticoidului ideal, adică disocierea cea mai mare între riscuri şi beneficii.

Este singurul dermatocorticoid care prezintă un mecanism suplimentar de siguranță, reprezentat de bioactivarea preferențială în epidermul afectat față de pielea sănătoasă. Se inactivează în contact cu sângele, circulă inactiv şi nu inhibă axul HT-HF-CSR. Profilul de siguranță este similar cu al

hidrocortizonului acetat. Este aprobat pentru utilizare de la vârsta de 4 luni.

Fluocinolonul acetonid 0,01% în ulei de arahide este un tratament eficient în dermatita atopică a copilului, chiar şi la pacienții sensibilizați la arahide.

- antibioticele topice, pentru a preveni proliferarea stafilococilor sau streptococilor sau pentru a trata infecția bacteriană secundară, sunt importante în managementul dermatitei atopice. pot fi folosite: acidul fusidic (Fucidin®), mupirocinul (Bactroban®), neomicina, neomicină şi bacitracină (Baneocin®), kanamicina, gentamicina, bacitracina, cloramfenicolul, eritromicina etc. Combinarea antibioticului cu un corticosteroid topic poate fi eficientă (Fucidin H®, Fucicort®, Belogent®).

  Pacienții trebuie să fie revăzuți cu regularitate şi folosirea antibioticelor nu trebuie să continue indefinit.
- imunomodulatoarele topice reprezintă o clasă nouă de agenți terapeutici, care țintesc în mod particular activarea celulelor T, printr-un mod de acțiune complet distinct de al corticosteroizilor. Activarea celulelor T este inhibată într-un stadiu precoce, prin inhibiția calcineurinei, cu scăderea expresiei citokinelor proinflamatorii. De asemenea este o diminuare a expresiei receptorului fracțiunii Fc a imunoglobulinelor (FcεRI) pe celulele Langerhans şi celulele inflamatorii dendritice epidermice.

  Tacrolimus (FK 506) este un macrolid produs de *Streptococcus tsukubaensis*. Aplicat topic sub formă de unguent 0,03% şi 0,1% (Protopic®), acționează pe calea a multiple celule (celule T, mastocite, bazofile, celule dendritice) şi inhibă reacțiile inflamatorii cutanate. S-a dovedit a fi un tratament eficient pentru dermatita atopică. Nu este atrofogenic şi este asociat cu absorbție sistemică minimă. Reacțiile adverse sunt reprezentate de senzație de arsură cutanată, prurit, eritem, foliculită, simptome asemănătoare gripei (frison, obstrucție nazală), furnicături ale pielii, hiperestezie, cefalee, intoleranță la alcool, leucopenie ş.a. Obişnuit incidența acestor manifestări este sub 5% şi sunt uşoare sau moderate ca severitate şi tranzitorii. La copii pot apare varicelă, herpes simplex, molluscum contagiosum, veruci şi rash veziculo-bulos pe zone unde medicamentul nu a fost aplicat, cu incidență însă scăzută.

  Pimecrolimus sau SDZ ASM 981 (Elidel®) este un derivat macrolactam de ascomicină care prezintă o activitate antiinflamatorie unică, selectivă pentru piele. El blochează selectiv producția de citokine proinflamatorii de către limfocitele T şi mastocite şi nu are nici un efect pe keratinocite, fibroblaste,

celule endoteliale sau celule dendritice. Are o mare afinitate pentru piele, dar pătrunde prin piele într-un grad scăzut, având un risc scăzut de a produce efecte sistemice.

Elidelul cremă 1%, aplicat de 2 ori/ zi este eficient în tratamentul de scurtă durată al semnelor acute şi simptomelor dermatitei atopice şi în managementul de lungă durată, controlând incidența exacerbărilor şi nevoia de corticosteroizi topici. Este indicat la adulți, copii şi sugari de la vârsta de 2 luni, cu efect favorabil şi tolerabilitate locală excelentă. Incidența infecțiilor bacteriene şi fungice cutanate este scăzută şi nu au fost raportate efecte secundare sistemice semnificative. Nu produce atrofie cutanată. Nu există evidență că pimecrolimus ar avea vreun potențial fototoxic, fotoalergic sau fotocarcinogenetic dar, ca o precauție generală este prudent pentru pacienți de a minimaliza expunerea la UV în timpul tratamentului. Riscul potențial în timpul sarcinii şi lactației este limitat.

- emolientele sunt foarte importante în managementul pacienților cu dermatită atopică cu piele uscată.

  Pierderea crescută de apă din piele în dermatita atopică este datorită descreşterii ceramidelor din piele. În afară de aceasta modificarea pH-ului ducând la perturbarea metabolismului lipidelor, supraexpresia enzimelor chimotriptice şi creşterea proteazelor în stratul cornos, sunt alte perturbări ale pielii atinse în dermatita atopică.

  Indivizii predispuşi la dermatită atopică suferă de o distrugere prematură (sau patologică) a corneodesmosomilor în stratul cornos. Aceasta creşte posibilitatea legării alergenului sau penetrării iritanților şi deci şi răspunsul inflamator.

  Folosirea regulată de emoliente este esențială pentru hidratarea pielii. Ele trebuie să fie aplicate pe lielea umedă şi reduc uscăciunea şi pruritul. Produsele cu uree şi alfahidroxiaminoacizi sunt în special eficiente.

  Dardia® Lipo Line este o linie de dermatocosmetice pentru îngrijirea medicală a pielii uscate şi sensibile. Avantajele constau în reducerea riscului alergenic la nivel teoretic, prin compoziția patentată cu cel mai mic număr de ingrediente (media gamei este 10 ingrediente; media pe industrie - 30 ingrediente) şi puritate de standard farmacologic. Combină hidratarea hidrofobă (prin stratul emolient care reface bariera lipidică) cu hidratarea hidrofilă cu substanțe proprii organismului (uree, acid lactic, lactat de sodiu, glicerină, sulfat de magneziu), deci lipsite de risc alergenic. Totodată, hidratanții asigură şi

efecte antipruriginoase şi antiinflamatorii. Este rezistentă la apă şi se aplică de 1-2 ori pe zi. Combină eficiența unui produs pentru pielea uscată cu finețea senzorială a cosmeticelor hidratante, întinzându-se uşor pe piele şi absorbindu-se repede, fără a lăsa pielea grasă. Se foloseşte la orice vârstă. Indicații: dermatita atopică, piele uscată congenital sau patologic, în special la persoanele cu sensibilitate a pielii.

Alte produse emoliente pe bază de uree sunt: Eucerin® pentru piele uscată/ extrem de uscată, ATOlys® etc.

- preparatele cu gudroane sunt vasoconstrictoare, astringente, dezinfectante şi antipruriginoase. Deşi gudronul de huilă crud şi preparatele cu derivați ai acestuia au fost de mult folosite în tratamentul dermatitei atopice, dezavantajele cosmetice le fac inacceptabile de către pacienți. Gudroanele din şisturi bituminoase (ihtiol, tumenol) pot fi asociate corticosteroizilor în cazurile cu plăci uscate, lichenificate.
- doxepinul topic poate determina reducerea uşoară a pruritului pe o durată limitată. Efectele sedative şi alergia de contact pot fi manifestările secundare.

- fizioterapia:
  - fotochimioterapia sistemică (PUVA) combină administrarea orală de psoraleni cu radiațiile UVA şi poate fi cu succes utilizată pentru dermatita atopică moderată, dar de asemenea severă şi formele eritrodermice. Numărul de şedințe de tratament necesare pentru albirea leziunilor este relativ mare iar întreruperea este asociată cu recăderi la un procentaj mare din pacienți. Utilizarea pe termen lung a PUVA terapiei poate fi asociată cu un risc crescut de cancere cutanate. Alte dezavantaje ale acestui tratament sunt efectele secundare sistemice (grețuri, toxicitate hepatică etc.), fotosensibilitatea prelungită etc.;
  - fotofereza extracorporeală poate fi un tratament benefic pentru pacienții cu o exacerbare acută severă a dermatitei atopice;
  - terapia cu UVA-1 (340-400 nm) în doză înaltă reprezintă un tratament bun pentru pacientul cu exacerbare acută severă a dermatitei atopice. Această terapie induce apoptoza (moartea programată a celulelor) celulelor T care infiltrează pielea, cauzând o reducere graduală a infiltratului inflamator;
  - combinarea iradierii UVB cu UVA (UVA/ UVB) este mai eficientă decât terapia convențională cu UVB bandă îngustă, UVA şi UVA-1 doză joasă, în managementul dermatitei atopice moderate-severe;
  - UVB bandă îngustă (TL-01) este eficientă în reducerea scorului clinic total şi reducerea folosirii corticosteroizilor puternici. Aceste

efecte benefice sunt încă prezente la majoritatea pacienților 6 luni după încetarea fototerapiei. Această terapie UVB 311 nm reprezintă o modalitate fototerapeutică de ales pentru a induce o ameliorare pe termen lung la pacienții cu dermatită atopică severă. Terapia UVA-1 este folosită în faza inițială a tratamentului pentru a influența exacerbarea acută severă şi este urmată de terapia cu UVB 311 nm care este folosită ca o modalitate de terapie de întreținere eficientă şi bine tolerată.

- hiposensibilizarea specifică în cazuri ocazionale;
- dieta restrictivă este încă dezbătută. Un triaj limitat în timp de eliminare a unor alimente poate fi folosit.

Asistența de către un dietetician este importantă în cazul copiilor, pentru a fi siguri că dieta rămasă este adecvată. Dieta trebuie să fie oprită dacă nu este nici un beneficiu.

- folosirea de probiotice din *Lactobacillus rhamnosus* de către mame, poate proteja față de dezvoltarea dermatitei atopice;
- îndepărtarea prafului de casă prin aspirarea regulată şi folosirea de spray-uri antiacarieni poate fi de ajutor;
- climatoterapia: cura heliomarină este indicată;
- îndepărtarea detergenților îmbogățiți cu enzime la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la enzimele proteinelor;
- folosirea de îmbrăcăminte nealergizantă: pacienții trebuie să fie avizați să folosească bumbacul şi să evite lâna şi îmbrăcămintea aspră;
- psihoterapia: modalitățile de tratament psihologic, incluzând modificarea comportamentului şi tehnicile de contracarare a stresului pot avea un efect benefic. Psihoterapia de grup este indicată, acordându-se explicații, asigurări şi încurajare.

Terapiile de viitor în dermatita atopică sunt reprezentate de: terapiile biologice, inhibitori ai fosfodiesterazei şi proteazei cutanate, antagonişti selectivi ai receptorilor glucocorticosteroizilor etc.

Tratamentele nesteroidale cu acțiune antipruritică, antiinflamatorie şi efecte pe bariera cutanată sunt indicate în dermatita atopică uşoară, care necesită mai mult decât un emolient, dar nu necesită un corticosteroid topic.

Tratamentul de refacere a barierei cutanate include de exemplu acid gliciretinic, telmestein, extract de Vitis vinifera, palmitoiletanolamidă, stimulatori ai filagrinei, antagonişti ai receptorului peroxisomului. Două produse de interes particular sunt palmitoiletanolamida şi combinația de acid gliciretinic/ telmestein/ extract din Vitis vinifera (Zarzenda®).

Palmitoiletanolamida, un acid gras endogen în țesuturile mamiferelor pare să fie deficitar în pielea atopică. Suplimentarea poate restaura bariera cutanată normală.

Combinația acid gliciretinic/ telmistein/ extract din Vitis vinifera, pe lângă efectele antiinflamatorii şi antipruriginoase atribuite inhibiției 11-β-hidroxisteroid hidrogenazei, are activitate antiproteazică, antilipoperoxidantă şi antiglicozidazică. Ea inhibă de asemenea metaloproteinazele (MMP-2 şi MMP-9). Studiile clinice au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a corului EASI la adulți şi copii cu dermatită atopică.

Tratamentul dermato-cosmetic cu emolienți în dermatita atopică

Un lucru extrem de important de efectuat dar adesea neglijat este combaterea xerozei cutanate ce trebuie realizată pe tot parcursul vieții persoanelor atopice. Acest lucru este astăzi uşor de realizat datorită existenței a numeroase produse dermato-cosmetice disponibile.

Pacienților li se recomandă înlocuirea produselor cosmetice obişnuite de îngrijire a pielii, parfumate şi/sau colorate cu syndet-uri solide sau sub formă de gel de duş, ce nu conțin săpunuri, coloranți şi parfum. De asemenea sunt recomandate acestor pacienți emoliente pentru baie sau creme emoliente pentru față, corp şi buze. Atopicii vor evita duşurile şi băile fierbinți, excesive, în lipsa folosirii cremelor emoliente ce respectă şi refac bariera hidrolipidică a pielii.

De multe ori apariția unui nou episod de dermatită atopică este cauzată de întreruperea din proprie inițiativă şi fără o anumită motivație a tratamentului emolient.

Emolienții pentru baie sau cremele emoliente:

- refac filmul hidrolipidic al pielii;
- hidratează stratul cornos, restaurând umiditatea normală a pielii;
- cresc nivelul lipidelor de la suprafața tegumentului;
- redau elasticitatea pielii;
- au efect antiinflamator şi antipruriginos;
- reduc scuamele;
- anihilează senzația de “piele care strânge”;
- ajută procesul de vindecare cutanată.

Emolienții pentru baie (Oilatum®, Trixera®) sunt uşor miscibili cu apa, nu lasă urme grase pe piele sau haine iar pacienții prezintă complianță crescută față de acest tratament datorită modului uşor şi plăcut de administrare. Totodată ei sunt şi agenți de curățare foarte buni. De altfel, baia constituie momentul optim de aplicare a unui emolient (hidratare optimă, eliminarea scuamelor şi crustelor, scăderea riscului de suprainfecție).

Tratamentul cu emolienți nu are contraindicații, poate fi administrat la orice vârstă, fiind excelent pentru baia şi îngrijirea pielii delicate a nou-născutului, sugarului şi copilului.

Pentru leziunile cutanate extinse de dermatită atopică emolienții pentru baie se adaugă în apa caldă pregătită pentru spălare şi durata optimă de îmbăiere este de 10-20 minute. Pielea poate fi uşor masată cu un burete

moale, apoi ştearsă, fără clătire, prin tamponare cu un prosop fin. Este recomandată minim o baie pe zi. Când leziunile de dermatită atopică sunt limitate se poate aplica emolientul pentru baie direct pe tegument, cu ajutorul unui tampon de vată. Se lasă să acţioneze câteva ore, se clăteşte apoi cu apă călduţă şi se şterge uşor cu un prosop moale, uscat.

Folosirea emolienților potențează acțiunea terapiilor dermatologice convenționale şi menține pe termen lung rezultatele favorabile ale acestora. În acelaşi timp sunt contracarate efectele secundare ale altor terapii dermatologice recomandate. Emolienții au un rol important şi în prevenirea recidivelor.

Aplicarea emolienților potențează activitatea dermatocorticoizilor, reduce consumul acestora şi chiar poate preveni instalarea dermatitei atopice la sugarii atopici. Emolienții au efect terapeutic sinergic cu pimecrolimus cremă 1% (Elidel®), în formele uşoare şi moderate de dermatită atopică. Utilizarea regulată a topicelor emoliente previne puseele de acutizare a dermatitei atopice.

Physiogel® cremă este un emolient modern ce formează o barieră fortifiantă, unică prin conținutul de lipide lamelare nelegate de emulgatori. Este ideal în combaterea uscăciunii cutanate, a inflamației, descuamării şi pruritului.

Avantajele Physiogel® cremă față de celelalte emoliente:

- lipidele din compoziția sa sunt similare cu cele existente la nivelul pielii sănătoase;
- modalitate inovatoare de reparare a „fracturilor” din stratul cornos (structură lipidică lamelară);
- absența fenomenului de „spălare” a lipidelor depuse la suprafața pielii xerotice (nu conține emulgatori).

Decubal® reprezintă o gamă de produse de calitate superioară recomandată pentru pielea deshidratată şi sensibilă. Toate produsele sunt testate clinic prin metoda de testare cu dispozitive Finn şi nu conțin parfumuri sau conservanți.

Ingredienții activi de îngrijire: uleiul natural de lanolină şi glicerină, uleiul de jojoba, uleiul de cocos, migdale şi avocado au efect puternic emolient, extractul de grâu, acidul hialuronic, vitamina E au efect hidratant şi protector, vitamina B3 ajută la refacerea barierei naturale a pielii prin stimularea biosintezei lipidelor intracelulare, iar ceramidele refac de asemenea stocul de lipide intracelulare.

Produsele Decubal® recomandate pentru îngrijirea pielii deshidratate şi sensibile, formează o barieră protectoare pentru piele şi ajută la refacerea echilibrului natural al acesteia. Acestea sunt: Decubal® Clinic Cream, Decubal® Face Vital, Decubal® Eye Cream, Decubal® Moisture Mask.

Produsele ce pot fi indicate şi în tratamentul psoriazisului şi tulburărilor de keratinizare ale pielii sunt: Decubal® Intensive Cream, Decubal® Face

Cream, Decubal® Dry Scalp Treatment, Decubal® Mild Shampoo, Decubal® Foot Cream, Decubal® Hand Cream, Decubal® Anti-Itch Gel.

Alți emolienți existenți pe piața farmaceutică: Dardia®, Trixera®, Cold Cream®, Exomega®, Eucerin® pentru piele uscată şi extrem de uscată, Locobase®, Lipobase® REPAIR, Lipikar®, ATO*lys*, Atoderm®, Cupru-Zinc® cremă, Emolliente extreme®, Anti-Dry®.

În concluzie, tratamentul emolient are calități dermatocosmetice deosebite, complianță crescută din partea pacienților şi îmbunătățeşte semnificativ calitatea vieții pacienților.

Eczema discoidă (numulară)

Aspect clinic: afectează de obicei bărbații şi femeile cu vârsta între 55 şi 65 ani, dar un alt vârf al incidenței este la fete şi femei între 15 şi 25 ani.

Debutul este rapid cu eritem care formează plăci rotunjite ca o monedă, pe care apar vezicule, intens pruriginoase, cu diametre care ating 10 cm şi mai mult. În evoluție apar exudația, formarea de cruste şi scuame.

Leziunile se întâlnesc mai adesea pe părțile de extensie ale membrelor inferioare. Mâinile, antebrațele şi trunchiul sunt atinse mai puțin frecvent. Plăcile sunt întotdeauna bilaterale, simetrice şi pot reapare pe locurile atingerilor anterioare. Când este afectat trunchiul, spatele este uzual sever atins, în timp ce pieptul şi abdomenul sunt respectate.

Inițial apare o singură placă sau câteva pe un membru, persistând timp de luni, apoi apar leziuni diseminate pe membre şi trunchi. Leziunile vechi se extind prin papulo-vezicule satelite care fuzionează cu placa primară, putându-se forma placarde întinse. Pruritul este uzual sever.

Dermatita atopică poate îmbrăca morfologie numulară la adolescent, cu leziuni mai cronice şi lichenificate.

În cazurile cronice lichenificarea poate fi o complicație.

Diagnosticul diferențial: tinea corporis, dermatita de contact, psoriazisul etc.

Etiologie: cauza este necunoscută. Poate fi asociată cu pielea uscată şi uneori cu atopia.

Din factorii incriminați sunt: bacterii (*Staphylococcus aureus*, colonizând sau infectând leziunile), medicamente, factori nutriționali, abuz de alcool, substanțe de contact ş.a. Leziunile sunt agravate prin săpun, băi frecvente, medicații topice, lână etc.

Tratament

- îndepărtarea iritanților: limitarea băilor şi a expunerii la săpun;
- antihistaminicele au un rol în tratament;
- antibioticele în cure de 2-3 săptămâni, pentru a îndepărta colonizarea cu *Staphylococcus aureus*;
- emolienții sunt întotdeauna necesari;

- corticosteroizii topici sunt medicația de bază;
- corticosteroizii sistemici sunt indicați numai în cazuri severe şi sunt limitați la o cură de încercare de 2-3 săptămâni;
- preparatele cu gudroane sunt recomandate în cazurile cronice;
- PUVA, UVB sunt indicate în cazuri severe.

Dermatita numulară se poate rezolva spontan în unele cazuri. Dacă nu apare dispariția leziunilor într-un an, poate persista pentru mai mulți ani.

3. Eczema dishidrotică (Dishidrozis, Pompholyx)

Pompholyx (de la cuvântul grec băşică) este de asemenea numită eczemă dishidrotică sau dermatită dishidrotică sau dishidrozis din cauza presupunerii nedovedite de asociere cu activitatea glandelor sudoripare.

3.1. Aspecte clinice:

Debutul este brusc cu erupție de vezicule, profund situate, tapioca-like, pe palme şi părțile laterale ale degetelor de la mâini în 80% din cazuri. Alte 10% din cazuri au de asemenea atingerea plantelor şi cele 10% rămase au numai atingerea plantelor. Prin confluare pot rezulta bule mari. Eritemul este absent. Atacurile pot fi precedate de senzații de căldură şi înțepături. Pruritul este obişnuit sever. Veziculele se usucă şi rezoluția cu descuamație se remarcă în 2-3 săptămâni în multe cazuri. Recurențele sunt frecvente.

Complicațiile sunt: infecția bacteriană secundară, distrofia unghială secundară.

3.2. Etiologie

- infecția fungică a piciorului, urmată de eczemă dishidrotică a mâinilor;
- atopia: studiile epidemiologice sugerează o prevalență înaltă a atopiei la pacienții cu dishidrozis;
- alergenii de contact: dicromații, parfumurile, sulfatul de nichel ş.a.;
- alergia orală la metale, în special nichel;
- stresul emoțional poate exacerba, dar nu cauzează pompholyxul;
- rolul glandelor sudoripare a fost disputat.

Această manifestare poate fi remarcată la pacienți cu dermatită numulară, dermatită de contact, pemfigus sau pemfigoid.

3.3. Diagnostic diferențial:

- tinea pedis şi manum, psoriazis pustulos al palmelor şi tălpilor, bacteride pustuloase, pemfigoid bulos etc.

3.4. Tratament

- protecția mâinilor de iritanți şi alergeni de contact;
- comprese cu ser fiziologic, subacetat de aluminiu, permanganat de potasiu soluție etc.;
- corticosteroizi topici puternici, cu sau fără ocluzie pentru cazurile moderate sau severe acute;
- keratolitice, preparate cu gudroane, emoliente în formele cronice şi/ sau hiperkeratozice;
- corticosteroizi sistemic, ocazional în cazuri severe;
- metotrexat oral, în cazuri severe, ca medicament de înlocuire a corticosteroizilor;
- UVB sau chiar PUVA în cazuri cronice.

4. Neurodermatita (Lichen simplex)

Se caracterizează printr-o zonă bine delimitată de dermatită cronică lichenificată, dar care nu este determinată nici de iritanți externi, nici de alergeni identificați.

4.1. Aspecte clinice: în stadiul precoce pielea este eritematoasă şi uşor edematoasă şi pliurile normale sunt exagerate. Mai târziu, centrul devine scuamos, îngroşat şi câteodată pigmentat. Prin întretăierea pliurilor accentuate pielea are un aspect haşurat, înscriindu-se fațete geometrice, ca un mozaic, cu suprafața plană, netedă, aspect numit lichenificare. În jurul plăcii centrale este o zonă cu pseudopapule lichenoide şi în afara acesteia o zonă indefinită de îngroşare şi pigmentare. Localizările comune sunt: ceafa, spatele, pumnii, regiunea tibio-tarsiană, scalpul, partea superioară a coapselor, partea de extensie a antebrațelor, zona anogenitală. Pruritul este sever.

Sunt uneori remarcate tipuri mai particulare ca: neurodermatita nodulară a scalpului Ayres (leziuni multiple, papulo-nodulare, pruriginoase, escoriate), neurodermatita vulvei, scrotului şi zonei anale, atingerile pleoapei superioare, conductului auditiv, palmelor şi tălpilor etc.

Boala este rară la copil.

4.2. Diagnostic diferențial: lichenul plan, lichenificarea secundară, psoriazisul, infecție fungică atipică etc.

4.3. Etiologie

Factorii favorizanți sunt dezordini digestive, endocrine sau psihice. Leziunile sunt induse prin gratajul sau frecarea unei arii localizate pruriginoase a pielii. Stimulul inițial pruritic, legat de stres sau o perturbare emoțională generează un ciclu prurit-grataj-prurit. Aceasta stimulează o hiperplazie epidermică reactivă şi apare lichenificarea.

4.4. Tratament

- sedative şi antihistaminice pentru a rupe cercul vicios prurit-grataj-prurit;
- corticosteroizi topici, pentru a suprima inflamația;
- preparate cu gudroane pentru efectele antipruriginoase şi reductoare ale eritemului.

5. Eritemul polimorf (multiform)

Eritemul polimorf este un sindrom heterogen, plurietiologic, marcat clinic prin episoade autolimitate, rar recurente, cu leziuni cutanate distribuite simetric la nivelul extremităților, cu sau fără atingere mucoasă.

5.1. Aspecte clinice

- **Forma papuloasă:** leziuni sunt papule eritematoase, plane care cresc la 1-2 cm în diametru. Centrul devine cianotic sau purpuric. Unele papule se pot mări şi confluiază realizând plăci mici sau pot evolua spre leziuni anulare sau în țintă, cu zone concentrice de culori diferite (eritematoase şi mai deschise). Zona centrală este alb-opacă, gălbuie sau cenuşie şi zona periferică este un inel eritematos. Localizările comune sunt mâinile şi picioarele, incluzând palmele şi tălpile, antebrațele, coatele şi genunchii. Mai puțin frecvent sunt atinse fața, gâtul, decolteul.
- **Forma eritemato-veziculo-buloasă:** leziunile sunt plăci eritematoase rotunde sau ovalare, de 1-2 cm sau mai mult, cu o veziculă sau bulă central. Pot fi realizate mai multe cercuri concentrice eritematoase şi lichidiene, aspectul fiind „în țintă" sau „iris-like".

Distribuția este simetrică, pe aceleaşi zone acrale sau obişnuit descoperite.

Membranele mucoase sunt adesea atinse. În cazurile uşoare şi moderate veziculele sau bulele sunt prezente pe mucoase în 25-70% din cazuri şi sunt uzual limitate la mucoasa bucală.

Pot fi observate fenomenul Köbner sau fotoaccentuarea.

- **Forma buloasă severă:** mucoasa orală prezintă o formare extensivă de bule, urmând eroziuni dureroase care jenează alimentația. Conjunctivita şi ulcerațiile corneene sunt comune. Leziunile genitale sunt frecvente. Leziunile cutanate, în țintă, sunt variabile ca extensie.

Ectodermoza erozivă pluriorificială descrisă de Fissinger şi Rendu prezintă leziuni predominent mucoase, atingere cutanată discretă sau chiar absentă şi stare generală bună.

Simptomele constituționale (febră, artralgii, mialgii, cefalee etc.) sunt prezente în formele moderate şi severe de boală. Pruritul este de asemenea obişnuit prezent.

În forma severă simptomele constituționale sunt marcate. Pot fi prezente de asemenea manifestări respiratorii (atingerea căilor respiratorii superioare şi pneumonie), renale (glomerulonefrită), gastrointestinale, hepatice, cardiace şi alte atingeri viscerale. Poate fi înregistrată mortalitate, dar rata este acum scăzută.

Rezoluția leziunilor este obişnuit remarcată în 2-4 săptămâni în formele uşoare şi moderate de eritem polimorf, dar atacurile recurente sunt frecvente (în medie 6 episoade pe an), mai ales primăvara, legat de expunerea la soare. Nu sunt complicații sau sechele, cu excepția unei pigmentații postinflamatorii pe locul leziunilor cutanate.

Eritemul polimorf persistent este o formă clinică rară, individualizată de Leigh şi colab. Este caracterizată prin leziuni tipice sau atipice deseori necrotice care survin fără discontinuitate, uneori pe o perioadă mai lungă de 1 an. Această formă de eritem polimorf nu interesează mucoasele. Apare în contextul asocierii cu o infecție cu virusul Epstein Barr, virusul hepatitei C, virusul hepatitei B sau un proces neoplazic. Leziunile cutanate pot evolua subacut sau cronic şi pot să dispară în cursul tratamentului afecțiunilor asociate.

5.2. Diagnostic diferențial: erupții maculopapuloase medicamentoase (obişnuit sunt diseminate), lupus eritematos (leziuni „în țintă" sau inelare pot fi în formele acută şi subacută), pemfigoid bulos (plăci eritematoase şi edematoase, bule mari sub tensiune pe acestea şi pe piele normală; pruritul şi durerea preced dezvoltarea bulelor; erupția este diseminată), boala Kawasaki (febră, exantem polimorf al trunchiului, atingeri mucoase şi viscerale, limfadenopatie cervicală etc.), sindromul Stevens-Johnson, sindromul Lyell ş.a.

Sindromul Stevens-Johnson este acum considerat o altă boală, nu o formă clinică severă a eritemului polimorf. Este marcat prin atingere mucoasă extensivă cu localizări multiple (cavitatea bucală, faringele, esofagul, căile aeriene superioare, ochii, organele genitale, anusul), leziuni cutanate („în țintă") extinse din zonele acrale spre zonele proximale şi pe trunchi, simptome constituționale severe şi atingeri viscerale.

Sindromul Lyell (necroliza toxică epidermică) este una din cele mai severe erupții cutanate medicamentoase. Inițial pielea este eritematoasă şi fragilă şi apar rapid bule care determină denudări în lambouri întinse, ca într-o arsură. Poate fi afectată 20% până la 100% din suprafața cutanată totală cu denudare, pierderi hidroelectrolitice şi suprainfecții bacteriene. Mucoasa orală, conjunctiva şi alte membrane mucoase sunt atinse. Semnul Nikolsky este pozitiv.

Nosologia şi patofiziologia sindromului Lyell sunt controversate. Inițial a fost considerat o formă de eritem polimorf severă, dar actualmente este socotit o entitate aparte, fiind produs printr-o reacție imună citotoxică, cu distrugerea keratinocitelor care exprimă un antigen străin. Etiologia tuturor

cazurile nu poate fi precizată dar medicamentele (alopurinol, ampicilină, amoxicilină, carbamazepină, antiinflamatoare nesteroidiene, fenobarbital, fenitoină, sulfonamide, Lamictal ş.a.) sunt cel mai frecvent în cauză. Rata mortalității este de 25-70%.

5.3. Patofiziologia eritemului polimorf

Patofiziologia eritemului polimorf este incomplet elucidată (reacție de hipersensibilitate de tip III sau IV?).

Actualmente se admite că este vorba de un proces imunoalergic de hipersensibilitate mediată celular, declanşată de un antigen precis (infecțios sau medicamentos) la indivizi predispuşi genetic. S-a observat o frecvență crescută a HLA-B15, HLA-B35, HLA-B62, HLA-A3, HLA-DR53, comparativ cu loturi martor. În eritemul polimorf recurent este o asociere puternică cu HLA-DQ3, HLA-B62, HLA-B35. HLA-DQ3 s-a dovedit a fi în mod special legat de eritemul polimorf recurent şi totodată un marker de ajutor în diferențierea eritemului polimorf asociat cu infecția cu virusul herpesului simplu, de alte boli cu leziuni eritem polimorf-like.

Mecanismele imune mediate celular sunt cele mai în măsură să explice evenimentele patologice din eritemul polimorf, keratinocitul fiind ținta primară a acestora. Infiltratul inflamator dermic este format predominent din limfocite T, CD4 > CD8, în timp ce celulele care infiltrează epidermul sunt în proporție inversă, CD8 > CD4. Aceste celule eliberează citokine difuzabile, responsabile de reacția inflamatorie şi apoptoza celulelor epiteliale.

Implicarea unor mecanisme de hipersensibilitate de tip III, mediate prin complexe imune, a fost sugerată de evidențierea unor depozite de IgM, complement şi fibrină în jurul vaselor dermice, dar aceste depozite sunt variabile şi nespecifice.

În eritemul polimorf indus medicamentos, o altă ipoteză care a fost vehiculată este aceea că lezarea epiteliului este urmarea efectelor toxice ale substanțelor chimice.

5.4. Etiologie

Două grupe principale de factori sunt curent implicate în etiologia eritemului polimorf: agenții infecțioşi şi medicamentele.

- **Factorii infecțioşi** sunt reprezentați de: virusuri (virusul herpes simplex, virusul Epstein Barr, virusul citomegalic, virusurile hepatitice A, B, C, virusul orfului etc.), bacterii (infrabacterii intracelulare, mycobacterii, bacterii gram pozitive, gram negative, spirochete), fungi (*Coccidioides immitis* etc.), protozoare şi alți paraziți.

Cea mai frecventă infecție virală implicată în producerea eritemului polimorf este aceea cu virusul herpes simplex (VHS), aceasta fiind cauza cea mai frecventă şi în producerea eritemului polimorf recurent. Este asociată cu forma comună a bolii, foarte rar cu o formă severă de eritem polimorf.

Virusul Epstein Barr poate fi implicat în etiologia eritemului polimorf, mai ales a formei persistente de boală, în asociere cu un sindrom de astenie cronică.

Eritemul polimorf poate surveni şi la unii pacienţi infectaţi cu virus citomegalic (VCM), mai ales legat de consumul de medicamente. Infecţia cu VCM la pacienţi imunodeprimaţi poate determina apariţia unui eritem polimorf sever, cu ulceraţii mucoase sau periorificiale. Este semnalat un caz de eritem polimorf în cursul tratamentului cu terbinafină la o pacientă cu infecţie acută cu VCM şi infecţie cronică cu VHC şi remiterea odată cu oprirea medicaţiei.

Sunt cazuri de eritem polimorf legate de infecţia cu virusul orf-ului, cu formă moderată de boală, fără atingeri mucoase.

Mycoplasma pneumoniae este cauza infecţiei respiratorii la copii şi adulţi tineri şi eritemul polimorf urmează acestei atingeri respiratorii. Tabloul clinic este al formei severe buloase.

- **Factorii medicamentoşi**

Medicamentele sunt factorul etiologic frecvent implicat în producerea formelor severe de eritem polimorf.

Sulfonamidele (inclusiv sulfamidele hipoglicemiante) au fost considerate mult timp cea mai comună cauză a eritemului polimorf medicamentos, dar în prezent locul lor a fost luat de anticonvulsivante (carbamazepină şi fenobarbital), antiinflamatoarele nesteroidiene şi antibiotice (tetracicline, ampicilină, amoxicilină).

Alte medicamente care pot fi incriminate sunt: chimioterapicele antituberculoase majore, analgezicele, antitermicele, betablocantele, blocantele canalelor de calciu, diureticele (indapamida), antifungicele, antihelminticele, acarboza, estrogenii, progesteronul, hipolipemiantele, etretinatul, metotrexatul, metilthiouracilul, inhibitorii selectivi ai proteazei HIV (saquinavir, indinavir, ritonavir) etc.

Eritemul polimorf indus medicamentos începe obişnuit la 2-3 săptămâni de la iniţierea tratamentului şi nu este recurent dacă substanţa în cauză sau o substanţă cu reacţie încrucişată nu este readministrată.

- **Factorii favorizanţi includ:**
  - procese neoplazice (carcinoame ale organelor interne, leucemii, limfoame non-Hodgkin, mielom multiplu, metaplazii mieloide, policitemie);
  - factori fizici: radiaţii ultraviolete, terapie cu radiaţii X, frigul;
  - factori mecanici: tatuajul;
  - reacţii de contact (dinitroclorbenzen, difenilcipropenonă, albastru dispersat 124, isopropil-p-fenilendiamină din cauciuc, mercur amoniacal, fenilbutazonă, burete de foc, alergeni din primula, alge, plante de apă, plante tropicale etc.);

- înțepături de insecte;
- sarcoidoză;
- colagenoze: sindromul Rowell asociază lupusul eritematos cronic discoid cu pusee de eritem polimorf apărute la intervale variate, cu durata de 2-4 săptămâni, de cauză nedeterminată;
- vaccinări;
- factori endocrini fiziologici (sarcina, menstrele) sau patologici.

Eritemul polimorf gravidic este manifestarea impactului dintre terenul alergic şi terenul gravidic, factorul etiologic putând fi progesteronul endogen.

În multe cazuri eritemul polimorf poate fi idiopatic.

5.5. Investigații de laborator

- **histologie**: în leziunile recente este un infiltrat inflamator cu limfocite în jurul vaselor din dermul superior şi o atingere focală a epidermului. În leziunile vechi infiltratul este localizat în lungul zonei membranei bazale şi celulele mononucleare ajung în epiderm. O degenerescență hidropică a celulelor bazale, necroza keratinocitelor individuale sau a întregului epiderm pot fi remarcate. Bulele se formează uzual sub epiderm.

Edemul celulelor endoteliale poate apare, dar o vasculită leucocitoclazică adevărată, cu neutrofile în pereții vasculari, nu este prezentă. Eosinofilele sunt întotdeauna prezente.

- **investigații direcționate pentru identificarea cauzei:**
  - citodiagnosticul Tzanck, cultura, PCR (pentru ADN viral) în infecția cu virusul herpes simplex;
  - radiografia toracică, teste serologice, pentru infecția cu *Mycoplasma pneumoniae*;
  - investigații pentru alți agenți infecțioşi, medicamente, neoplazii, cauze endocrine, colagenoze etc.

5.6. Tratament

Terapia eritemului polimorf include:

- înlăturarea stimulului antigenic, întreruperea oricărui medicament, tratamentul oricărei infecții: streptococică (penicilină), cu virusul herpes simplex (aciclovir sau valaciclovir, famciclovir, brivudină) etc.; protecție față de lumina solară etc.;
- suprimarea răspunsului imun al gazdei şi a atingerii tisulare mediate imunologic:
  - corticosteroizi sistemic (prednison, prednisolon, metil-prednisolon, betametason etc.) în cazuri moderate şi în special severe, cu efecte antiinflamatoare şi imunosupresive; pot preveni recurențele postherpetice;
  - alte imunosupresive (azathioprina, ciclosporina, macrolidele imunosupresive) pot fi folosite în cazuri severe;

- thalidomida este indicată în special în eritemul polimorf persistent; are acțiune fotoprotectoare şi imunomodulatoare; efectele secundare majore sunt teratogenicitatea şi neurotoxicitatea;
- dapsona poate fi folosită în forme moderate şi uşoare de boală, având efecte antiinflamatoare şi imunosupresive; poate produce anemie, atingeri renale;
- antimalaricele de sinteză (clorochin, hidroxiclorochin) au efecte fotoprotectoare, antiinflamatoare, imunosupresive;
- cimetidina, cu efecte antihistaminice şi imunosupresive, poate fi asociată altor medicații;
- vitamina C, preparatele de calciu, cu acțiune asupra pereților vasculari, pot fi asociate;
- măsuri simptomatice şi tratamentul complicațiilor:
  - comprese umede cu ser fiziologic sau antiseptice uşoare, pentru leziunile cutanate exudative;
  - anestezice topice şi preparate antipruriginoase (pentru leziunile dureroase orale şi leziunile cutanate);
  - corticosteroizi topici, pentru leziunile cutanate (creme, unguente) şi orale (în orabase sau sub formă de soluție: mometasone furoate, hidrocortisone butirate, triamcinolon acetonid etc.);
  - antibiotice antimicrobiene (sistemic şi topic) pentru infecția secundară bacteriană şi complicațiile respiratorii (în cazuri severe);
  - plasmafereza în eritemul polimorf indus de medicamente;
  - perfuziile intravenoase cu seruri, înlocuitori de plasmă etc., în formele severe;
  - îngrijiri speciale în unități de terapie intensivă, în cazuri severe.

6. Vasculite alergice

6.1. Definiție: sunt manifestări caracterizate prin inflamație şi necroza vaselor sanghine cutanate şi uneori a vaselor din diverse organe (dezordini multisistemice).

6.2. Clasificare

Clasificarea vasculitelor sistemice, adoptată de Conferința de Consens de la Chapel Hill (1994) este următoarea:

Mărimea vasului	Sindromul vascular
Vasculită a vaselor mari	Arterita cu celule gigante (temporală) Arterita Takayasu
Vasculită a vaselor medii	Poliarterita nodoasă (PAN clasic) Boala Kawasaki
Vasculită a vaselor mici	Granulomatoza Wegener Sindromul Churg-Strauss Poliangiita microscopică (poliarterită) Purpura Henoch-Schönlein Vasculita crioglobulinemică esențială Vasculita cutanată leucocitoclazică

Clasificarea vasculitelor, modificată de Fiorentino (2003)

Predominent pe vasele mici	Vasculita cutanată a vaselor mici Vasculita urticariană Purpura Henoch Schönlein Vasculita crioglobulinemică
Predominent pe vasele medii	PAN (clasică şi cutanată)
Pe vasele medii şi mici	ANCA-asociată (pauci imună) Poliangiita microscopică (MPA) Granulomatoza Wegener Sindromul Churg-Strauss Vasculita indusă de medicamente Vasculita asociată cu dezordini ale țesutului conjunctiv

6.3. Manifestări clinice

Vasculita predominent pe vasele mici

Vasele atinse sunt la nivelul dermului mijlociu şi superior.

- **Vasculita cutanată a vaselor mici (vasculita cutanată leucocitoclazică, vasculita alergică sau necrozantă)**

Leziunile sunt papule purpurice (purpură palpabilă) atingând mai frecvent membrele. Ele încep prin macule sau papule care se măresc prin coalescență pentru a forma papule de 0,5-1 cm în diametru şi plăci care se pot ulcera. Distribuția este uzual pe membrele inferioare, dar în cazurile severe pot apare pe orice parte a corpului. În 50% din cazuri este o afectare a articulațiilor, rinichiului, tractului gastrointestinal, plămânilor.

Diagnostic diferențial: eritem polimorf, erupții medicamentoase, urticarie, sindrom Gianotti-Crosti ş.a.

Histopatologie

Histologia leziunilor bine dezvoltate în vasculita cutanată leucocitoclazică demonstrează prezența unui infiltrat cu polimorfonucleare neutrofile intacte sau fragmentate (praf nuclear) perivascular în dermul superior, depozite fibrinoide în pereții vaselor sau necroză şi hemoragie.

Imunofluorescența directă evidențiază în leziunile recente depozite granulare de IgG, IgM şi C3, C4, C1q în pereții vaselor şi perivascular. IgA este mai rar remarcată, aceasta corelându-se cu purpura Henoch-Schönlein.

Patofiziologie

Vasculita cutanată leucocitoclazică este o boală prin complexe imune în care atât antigenul cât şi anticorpii (IgG sau IgM) circulă în ser fără apariția de simptome clinice până când unele evenimente cauzează depunerea complexului în pereții vaselor. Complementul seric este legat de complexul depus. Activarea complementului, agregarea plachetelor şi eliberarea enzimelor lizozomale din neutrofile produc atingerea vasculară. Complexele imune sunt fagocitate de către celulele inflamatorii şi ele nu mai sunt detectabile după primele câteva ore. În vasculita cutanată leucocitoclazică indusă de crioglobuline receptorul Fcγ de pe neutrofile este activat prin legarea complexului crioglobulinemic.

Etiologie

În 50% din cazuri antigenul este necunoscut.

Din agenții etiologici implicați sunt:

- infecții: bacteriene (streptococ, mycobacterii - tuberculoză, lepră), virale (parvovirus B19, virusurile hepatitice A, B, C, virusul Epstein-Barr, virusul gripal, virusul citomegalic, virusul imunodeficienței umane), fungice (candida, Hystoplasma), produse de protozoare (*Plasmodium malariae*), helminți (*Schistosoma haematobium*, *S. mansoni*, *Onchocerca volvulus*);
- medicamente şi alte substanțe chimice: aspirină, penicilină, sulfonamide, alopurinol, barbiturice, amfetamine, propiltiouracil, insecticide, ierbicide etc.;
- dezordini sistemice: hepatită cronică activă, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, dermatomiozită, colită ulcerativă, granulomatoză Wegener, poliangiită microscopică, sindrom Churg-Strauss, purpură Henoch-Schönlein, vasculită crioglobulinemică, mielom multiplu, macroglobulinemie, deficiențe ereditare ale componentelor complementului etc.;
- boli maligne: limfoame, leucemie, carcinoame (de colon, pulmon, renal, de prostată, sân, al capului şi gâtului), mielom multiplu etc.

- **Vasculita urticariană**

Leziunile pot aminti papulele urticariene dar pot fi de asemenea purpurice, relativ fixe (persistă 24-48 ore) şi nu mai mari de 2-3 cm. Câteodată sunt asociate leziuni cu centrul mai întunecat şi bule, similare cu acelea din

eritemul polimorf. Ele pot fi dispuse pe orice parte a corpului. Lasă o pigmentație reziduală.

Simptomele sistemice asociate sunt artralgiile şi tumefierile articulare (artrite ale articulațiilor mari şi mici), mialgiile, manifestările obstructive respiratorii, simptomele gastrointestinale, simptomele oculare (irită, uveită, episclerită), adenopatiile etc.

Investigații de laborator: VSH-ul este crescut, nivelul complementului total şi a componentelor acestuia pot fi scăzute (în vasculita hipocomplementemică) sau normale în ser. Pot fi anticorpi antinucleari şi antiADNds serici în caz de atingere renală şi antiC1q precipitine. Nivelele serice ale complexelor imune pot fi crescute.

Examenul histologic relevă o vasculită necrozantă a venulelor mici, cu depuneri de imunoglobuline şi complement. În vasculita urticariană hipocomplementemică predomină polimorfonuclearele, în timp ce în cazurile cu nivele normale ale complementului, un infiltrat limfocitar este mai tipic.

Patofiziologie

Vasculita urticariană este o boală prin complexe imune cu atingere sistemică. Acest mecanism este sugerat de aspectul histologic (vasculită leucocitoclazică), nivelul scăzut al complementului seric şi creşterea complexelor imune serice.

- **Purpura Henoch-Schönlein (purpura anafilactoidă)**

Afectează uzual copiii între 2 şi 10 ani, dar şi adulții.

Debutul este cu febră, cefalee, simptome articulare, dureri abdominale, care pot precede cu mai mult de 2 săptămâni manifestările cutanate. Leziunile cutanate papulo-urticariene şi purpurice (purpură palpabilă), dureroase, sunt dispuse pe părțile de extensie ale membrelor, fese şi ocazional pe față. Artralgiile progresează spre artrite cu tumefieri periarticulare. Simptomele abdominale (dureri, vărsături, diaree, hematemeză sau melenă) sunt prezente în 2/3 sau mai mult din cazuri. Atingerea renală (glomerulonefrită) este frecventă. Pot apare hemoragii pulmonare.

Rezoluția spontană se întâlneşte uzual după câteva săptămâni, dar unii pacienți pot avea o hematurie persistentă pentru mai mult de 2 ani. Pot fi de asemenea recurențe primăvara, cu atingeri viscerale diferite la fiecare episod.

Investigații de laborator

Anticorpi serici anticitoplasma neutrofilelor de tip IgA (IgA-ANCA) au fost remarcați la puțini pacienți adulți în timp ce IgG-ANCA sunt constant absenți.

Nivelul complementului seric este în general normal.

Complexele imune circulante IgA pot fi crescute.

Examenul histologic evidențiază o vasculită leucocitoclazică cu depozite imune de IgA, C3 şi fibrină în pielea lezională şi nelezională ca şi în

rinichi. Aceste depozite nu sunt specifice putând fi găsite în numeroase alte manifestări (LES, dermatită herpetiformă, nefropatie IgA, sclerodermie sistemică, artrită reumatoidă, boală inflamatorie a intestinului, carcinoame ş.a.). Formarea complexelor autoimune are loc în tractul respirator.

Patofiziologie şi etiologie

Purpura Henoch-Schönlein urmează uzual unei infecţii a tractului respirator superior. Poate fi o infecţie virală sau streptococică. Pot fi incriminate medicamente, mai rar alimente, înţepături de insectă ş.a.

- **Edemul acut hemoragic al copilului**

Este un edem inflamator asociat cu purpură în cocardă pe membre şi faţă. Atingerea viscerală este foarte rară.

Apare la copii cu vârsta peste 2 ani. Remisiunea spontană este obişnuită în 1-3 săptămâni.

- **Vasculita crioglobulinemică**

Manifestările clinice comun întâlnite sunt purpură, artralgii sau artrite, astenie. Sunt de asemenea frecvente neuropatia periferică, sindroame nefritice sau nefrotice.

Purpura palpabilă este uzual localizată la membrele inferioare şi se accentuează la frig doar în 10-20% din cazuri. Alte leziuni cutanate sunt reprezentate de papule eritematoase, noduli, rar fiind leziuni urticariene, livedo reticularis, necroză cutanată, ulceraţii. Fenomenul Raynaud este întâlnit în 20-50% din cazuri. Atingerile mucoase, fenomenul Raynaud, acrocianoza helix-ului urechilor, sunt mai frecvente la pacienţii cu vasculită crioglobulinemică tip I, iar leziunile purpurice sau urticariene, artralgiile, simptomele renale şi neurologice la pacienţii cu crioglobulinemie mixtă (tip II şi III).

Investigaţii de laborator

Modificările serologice în vasculita crioglobulinemică sunt multiple.

Crioglobulinele serice sunt evidenţiate, dar nivelul acestora nu se corelează cu severitatea bolii. Complementul total este scăzut, ca şi C4 dar C3 este normal sau uşor scăzut. Factorul reumatoid circulant este prezent în peste 70% din cazuri. Anticorpii antinucleari sunt detectaţi în 20% din cazuri, ANCA sunt rar pozitivi.

Patofiziologie şi etiologie

Crioglobulinele sunt imunoglobuline monoclonale sau policlonale (IgG şi IgM) care precipită la temperaturi joase şi se redizolvă la 37^0C. Sunt 3 subtipuri principale de crioglobuline: tipul I constă din IgM monoclonale, asociate întotdeauna cu dezordini hematologice maligne (mielom multiplu, macroglobulinemie Waldenström); tipul II sunt IgM monoclonale direcţionate faţă de IgG; tipul III consistă din IgM policlonale dirijate faţă de IgG. Prezenţa a mai mult de un izotip de autoanticorpi a făcut ca tipurile II şi III să fie numite crioglobulinemii mixte.

Crioglobulinele determină vasculită sistemică prin inflamația pereților vasculari indusă de depunerea complexelor IgM-IgG şi activarea complementului. În tipul I al bolii se produce obstruarea directă a vaselor prin crioglobuline.

Factorii etiologici incriminați pot fi: infecții (virusul hepatitei C, virusul imunodeficienței umane), afecțiuni difuze ale țesutului conjunctiv (LES, sindrom Sjögren, artrită reumatoidă, sclerodermie sistemică), dezordini limfoproliferative (limfoame nonhodgkiniene, leucemie limfatică cronică, macroglobulinemie primară şi secundară).

Vasculita predominent pe vasele medii

- **Poliarterita nodoasă (PAN)**

Poliarterita nodoasă este o dezordine multisistemică descrisă original de Kussmaul şi Maier, caracterizată printr-o arterită necrozantă (interesează predominent vasele de calibru mediu).

Aspecte clinice: PAN afectează pacienții de vârstă medie, cu predominență la bărbat.

Simptomele constituționale sunt febră, stare de rău, astenie, scădere în greutate, artralgii etc.

Leziunile cutanate sunt noduli cutanați şi subcutanați, formând grupuri în lungul arterelor superficiale, mai frecvent la membrele inferioare. Alte manifestări cutanate includ: purpură palpabilă (prin interesarea vaselor mici), leziuni urticariene, livedo reticularis, hemoragii subcutanate, ulcerații „punched-out", erupții maculo-papuloase, infarcte ale repliului periunghial şi pulpei degetelor ş.a.

Atingerea sistemică include:

- atingerea renală (hipertensiune, proteinurie şi anomalii ale sedimentului urinar); sunt două forme: vasculită a vaselor mici şi medii a arterelor renale şi glomerulonefrită necrozantă a vaselor mici (poliangiită microscopică);
- atingerea cardiovasculară: hipertensiune, arterită a coronarelor, infarct de miocard, pericardită, aortită şi insuficiență cardiacă congestivă sunt descrise;
- simptome abdominale: hemoragie, infarct şi perforație a vezicii biliare, intestinului subțire şi colonului. Tromboză mezenterică, infarcte ale ficatului şi splinei, perihepatită şi perisplenită, pancreatită sunt de asemenea remarcate;
- neuropatie periferică, cu modificări motorii şi senzoriale. Alte manifestări neurologice sunt meningită, encefalopatie, mielopatie, infarcte cerebrale, hemiplegie şi convulsii;
- atingerea arterelor pulmonare nu este uzuală.

Modificări de laborator: VSH accelerat, anemie, leucocitoză, eosinofilie, anomalii ale funcției renale şi sedimentului urinar, teste funcționale hepatice

modificate sunt prezente. Alte perturbări sunt: anticorpi antinucleari şi factorul reumatoid pot fi prezenți în ser. Complexe imune circulante, hipocomplementemie sunt mai puțin frecvente.

Angiografia viscerală pentru circulația hepatică, renală, celiacă şi mezenterică poate evidenția anevrisme ale vaselor de calibru mediu.

Histopatologie

PAN afectează arterele de mărime mică şi medie şi produce un infiltrat panmural, cu polimorfonucleare şi necroză fibrinoidă a pereților vasculari. Slăbirea peretelui vascular poate duce la formarea de anevrisme. Tromboza vasculară este frecventă. Rar infiltratul poate fi granulomatos. Vindecarea este cu proliferare şi fibroză.

Este necesară precizarea modificărilor din diverse organe.

Diagnostic diferențial: poliangiită microscopică (vasculită a vaselor mici şi glomerulonefrită necrozantă focală segmentală), lupus eritematos sistemic, dezordini de coagulare, sclerodermie sistemică, granulomatoză Wegener, purpură Henoch-Schönlein, boală Kawasaki, eritem nodos, eritem indurativ etc.

Patofiziologie şi etiologie

Este discutată o formă idiopatică de boală.

Din agenții etiologici incriminați pot fi infecții virale (hepatită B), medicamente (amphetamine), leucemie cu celule păroase, terapia hiposensibilizantă etc.

Mecanismul patogenic poate fi prin depunerea de complexe imune în pereții vaselor (PAN asociată cu hepatită B), dar de asemenea poate fi o vasculită mediată prin anticorpi (PAN asociată cu leucemie cu celule păroase).

- **Poliarterita nodoasă cutanată**

Este o formă de PAN limitată la piele (10% din cazurile de PAN).

Este forma cea mai comună a PAN la copii.

Tabloul clinic prezintă febră, mialgii, artralgii, neuropatie periferică, fără alte simptome sistemice.

Leziunile cutanate sunt noduli dermici sau subcutanați dureroşi, localizați obişnuit la membrele inferioare, în apropierea maleolelor, putându-se extinde la coapse şi la fese, apărând ocazional pe mâini, brațe. Pot să ulcereze.

Manifestarea cutanată cea mai frecventă este însă livedo reticularis, cu aspect de „explozie de stele”.

Leziunile cutanate se vindecă cu cicatrici atrofice stelate (atrofie albă).

Gangrena digitală poate fi întâlnită la copil.

PAN cutanată poate fi asociată cu infecții (streptococică – la copil, virusul hepatitei B, parvovirus B19, virusul imunodeficienței umane), boală inflamatorie a intestinului, tromboze ale venei cave inferioare.

Evoluția bolii este favorabilă, putând apare o regresie spontană, dar recăderile pot apare (chiar şi în caz de asociere cu infecția streptococică la copil).

Vasculita vaselor medii şi mici

Vasculitide ANCA-asociate

ANCA sunt anticorpi dirijați față de antigene specifice neutrofilului şi nespecifice, evidențiați prin inmunofluorescență indirectă. Sunt 3 tipuri principale: citoplasmic (C-ANCA), perinuclear (P-ANCA) şi atipic. Tipul C-ANCA este produs de anticorpi direcționați față de proteinaza 3 (PR-3), dar poate rezulta şi din anticorpi dirijați față de alte antigene. Tipul P-ANCA rezultă din anticorpi dirijați față de mieloperoxidază, dar sunt şi alte antigene țintă (lactoferina, catepsina G, elastaza ş.a.).

ANCA delimitează un grup de vasculitide ale vaselor mici incluzând poliangiita microscopică, granulomatoza Wegener şi sindromul Churg-Strauss.

- **Poliangiita microscopică (poliarterita microscopică)**

Simptomele sistemice ca febra, scăderea în greutate, mialgiile, artralgiile pot precede cu mai multe luni sau ani faza explozivă a bolii.

Majoritatea pacienților au o glomerulonefrită necrozantă. Atingere pulmonară poate fi remarcată în 20-50% din cazuri, cu hemoragie pulmonară în 12-19%. Purpura palpabilă este remarcată la debut în 46%, iar nodulii determină necesitatea diferențierii de o granulomatoză Wegener sau sindrom Churg-Strauss.

Majoritatea pacienților cu poliangiită microscopică prezintă ANCA circulanți cu specificitate antimieloperoxidază.

Poliangiita microscopică atinge vasele mici (arteriole, venule, capilare), spre deosebire de PAN clasică care interesează arterele de calibru mediu. Glomerulonefrita şi atingerea pulmonară sunt prezente în aceasta şi nu în PAN, în care sunt prezente însă hipertensiunea arterială şi microanevrismele.

- **Granulomatoza Wegener**

Este o vasculită sistemică cu inflamație granulomatoasă necrozantă a căilor respiratorii superioare şi inferioare, glomerulonefrită pauci-imună, leziuni cutanate etc. Afectează în măsură egală bărbații şi femeile.

Aspecte clinice: febra, scăderea în greutate, oboseala şi simptome respiratorii (rinită, scăderea auzului, sinuzită) sunt întotdeauna prezente. Leziunile cutanate sunt papulonecrotice, purpurice (purpură palpabilă), veziculare şi ocazional urticariene, fiind prezente la jumătate din pacienți. Ele sunt localizate simetric pe membre (la coate, genunchi) şi pe fese, dar pot fi papule ulcerate pe față şi scalp. Pot fi prezenți noduli subcutanați şi ulcerații asemănătoare pyoderma gangrenosum.

O atingere precoce constă din cruste persistente ale nostrilului şi septului nazal. Leziuni hemoragice ale faringelui, laringelui sau traheei pot fi văzute. Ulcerație bucală, perforarea septului şi palatului se întâlnesc într-un anume stadiu al bolii.

Artrita este prezentă în 1/3 din cazuri. Insuficiența renală şi moartea în câteva săptămâni sau luni pot fi frecvente. Atingerea pulmonară poate fi clinic silențioasă, dar este invariabil prezentă.

Investigații paraclinice: VSH-ul este crescut; anemia, leucocitoza, eosinofilia sunt prezente, proteina C reactivă este crescută. Gamaglobulinele serice sunt crescute, factorul reumatoid este prezent în 50% din cazuri. C-ANCA sunt prezenți în ser (cu specificitate față de PR3) în 75-80% din cazuri, într-un mic procent din cazuri fiind P-ANCA sau nici o reactivitate. Pacienții cu ANCA negativi au o boală locală şi un prognostic mai bun.

Sedimentul urinar anormal (resturi de hematii sau > 5 hematii/ câmp), aspecte anormale la radiografia toracică (noduli, cavități, infiltrate fixe, cu excepția limfadenopatiilor hilare) pot fi evidențiate. Inflamația granulomatoasă necrozantă pulmonară produce densificări nodulare, în timp ce hemoragiile pulmonare apar ca infiltrate mai puțin fixe şi mai neregulate.

Histologia leziunilor cutanate este caracterizată printr-o inflamație granulomatoasă sau o vasculită leucocitoclazică.

Diagnostic diferențial: poliarterita nodoasă, LES, purpura Henoch-Schönlein, sindromul Churg-Strauss (C-ANCA sunt uzuali absenți, dar sunt prezente eosinofilia şi eosinofile perivascular la examenul histologic), granulomul liniei mediane (leziune locală distructivă a nasului) etc.

Patofiziologie

Mecanismul presupus este că o infecție expune proteinaza neutrofilică şi apare un anticorp (C-ANCA) care blochează inhibitorii proteinazei normal efectivi. Complexul inhibitor proteinază şi anticorp poate fi slab fagocitat local şi stimulează limfocitele T.

- **Sindromul Churg-Strauss**

Este o vasculită întâlnită la persoane cu boală respiratorie cronică şi afectează plămânii.

Aspecte clinice

Sindromul Churg-Strauss evoluează în 3 faze:

- rinită alergică, polipi nazali, astm;
- pneumonie eosinofilică, gastroenterită, eosinofilie periferică, cu recăderi frecvente;
- vasculită sistemică cu inflamația granulomatoasă, după mai mult de 30 ani de la debut.

Leziunile cutanate sunt eritem polimorf-like, purpurice şi nodulare, cu atingerea scalpului, membrelor şi trunchiului.

Astmul este asociat întotdeauna. Alte simptome sunt artralgii, anomalii ale sinusurilor paranazale, mono şi polineuropatie, infiltrate pulmonare, cardită, hematurie, diaree sanghinolentă, alergii sezoniere etc.

Investigaţii de laborator: eosinofilie sanghină > 10% (prezentă în 95% din cazuri); C-ANCA sunt pozitivi în 10-15% din cazuri, P-ANCA în 55-60%. Histologia leziunilor cutanate demonstrează un infiltrat granulomatos perivascular cu eosinofile, histiocite şi celule gigante, necroză endotelială şi edem.

Diagnostic diferenţial: granulomatoză Wegener (C-ANCA sunt uzual prezenți), poliarterita nodoasă, LES etc.

- **Vasculita indusă de medicamente ANCA-asociată**

Vasculitele asociate cu prezența ANCA pot fi remarcate după ingestia unor medicamente din ce în ce mai frecvent.

Aspecte clinice

Manifestările clinice includ plăci purpurice acrale, livedo reticularis, noduli subcutanați, care apar mai frecvent pe membre, față, piept, urechi. Alte simptome asociate sunt febră, artralgii, glomerulonefrită, hemoragie pulmonară, gangrenă digitală.

Din medicamentele a căror administrare poate induce o vasculită ANCA-asociată sunt hidralazina, propiltiouracilul, minociclina.

Investigaţii de laborator: ANCA sunt prezenți în ser la aproximativ 20% din pacienții trataţi cu propiltiouracil. P-ANCA pot fi găsiți în vasculita indusă de minociclină.

Examenul histologic în aceste vasculite induse de medicamente arată o vasculită leucocitoclazică a vaselor superficiale şi profunde din derm, imunofluorescența fiind negativă.

Diagnostic diferenţial: vasculita din lupusul eritematos indus de medicamente (atingere renală, anticorpi antiADNds, anticorpi antihistonă, imunofluorescența pozitivă).

- **Vasculita asociată cu dezordini ale țesutului conjunctiv**

Vasculita este o manifestare neobişnuită dar importantă în boli autoimune ale țesutului conjunctiv ca poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, sclerodermia sistemică.

În poliartrita reumatoidă sunt atinse vase mijlocii şi mici, mai ales de la nivelul pielii şi nervii periferici. Leziunile cutanate sunt reprezentate de purpură palpabilă, peteşii, infarcte digitale, ulcerații, livedo reticularis, leziuni papulonecrotice, leziuni urticariene, infarcte ale repliului periunghial. Atingerile de tipul vasculitei sistemice interesează tractul gastrointestinal, inima, plămânii, rinichii.

În lupusul eritematos sistemic vasculita afectează pielea, sistemul nervos central şi periferic, tractul gastrointestinal, plămânii, inima, tractul

genitourinar. Sunt afectate orice tip de vase, dar mai ales arteriole şi venule mici din piele. Leziunile cutanate sunt purpură palpabilă, urticarie, livedo reticularis, infarcte ale pulpei degetelor, ulcerații.

În sclerodermia sistemică sunt afectate pielea şi sistemul nervos central mai frecvent, dar de asemenea tractul gastrointestinal, muşchii, rinichii, glanda parotidă. Leziunile cutanate includ purpură palpabilă, leziuni urticariene, fenomen Raynaud, noduli eritematoşi ai membrelor, ulcerații ale vârfului degetelor etc.

Vasculita poate fi remarcată la pacienți cu sclerodermie sistemică şi localizată (sau generalizată). Simptomatologia este mai frecventă la pacienții cu crioglobulinemie asociată sau SSA/SSB pozitivi sau în caz de asociere cu hepatită C.

Vasculita vaselor mari

- **Arterita cu celule gigante (temporală):** este o arterită granulomatoasă rapid progresivă care afectează uzual pacienții peste 50 ani şi poate determina orbire.

Aspect clinic: bolnavul prezintă cefalee severă, dureri în timpul masticației, diminuarea vederii, febră şi stare de rău, fiind o persoană în vârstă. Aproximativ 50% din pacienți prezintă simptome de polimialgie reumatică asociate (dureri şi rigiditate a muşchilor proximali ai gâtului, umerilor şi şoldurilor).

Noduli moi pot fi palpați pe arterele temporală, occipitală sau facială. Pulsațiile arteriale pot fi diminuate sau absente. Necroza şi ulcerarea pielii din zona arterei atinse este caracteristică pentru atingerea cutanată. Manifestări ocazionale sunt purpura, un rash în fluture, gangrenă şi ulcerație la picior, glosită etc.

Scăderea vederii, obişnuit monocular, este datorită atingerii arterei oftalmice sau arterei centrale a retinei.

Investigații de laborator: anemie moderată, leucocitoză, VSH accelerat, trombocite crescute.

Biopsia unui ram al arterei temporale relevă o inflamație panarterială cu celule mononucleare, eosinofile, puține neutrofile. Pot fi găsite celule gigante histiocitare; necroza este de asemenea prezentă.

Patofiziologie

Arterita cu celule gigante atinge ramurile extracraniene ale arterei carotide, în particular artera temporală.

Unii factori care provoacă stadiul acut sunt şocul, anxietatea şi depresiunea, expunerea puternică la soare, traumatismul etc. Este o boală imunologică cu intervenția complexelor imune circulante.

- **Arterita Takayasu:** este o formă foarte rară de vasculită care afectează cel mai frecvent pacienți peste 50 ani şi are predilecție pentru aortă şi ramurile ei principale.

Aspect clinic: apare o stare de slăbiciune, oboseală şi simptome legate de perfuzia vasculară insuficientă a organelor atinse. Semne importante sunt hipertensiunea, absența pulsului.

Leziunile cutanate sunt legate de ocluzia vaselor cu necroză şi gangrenă (degete de la picior, laba piciorului).

Histopatologie: apare o inflamație granulomatoasă şi necroză, similar cu ceea ce este remarcat în arterita temporală.

6.4. Investigații de laborator în vasculitele cutanate

- numărătoarea sanguină completă: poate fi leucocitoză cu neutrofilie sau eosinofilie;
- VSH-ul: poate fi accelerat;
- nivelul complementului seric total: poate fi scăzut, obişnuit în caz de atingere renală;
- complexele imune circulante: crescute;
- crioglobulinele: uneori prezente în ser;
- titrul ASLO în ser: crescut în caz de etiologie streptococică;
- testele pentru hepatita B şi C;
- anticorpii antinucleari: pentru diagnosticul diferențial;
- histologie: infiltrat neutrofilic intens în şi în jurul venulelor cutanate, liza neutrofilelor (leucocitoclazie), edem, necroză fibrinoidă a pereților vasculari, extravazarea globulelor roşii în spațiul perivascular.
- Imunofluorescența: complexe imune sunt prezente în pereții vaselor sanguine.

6.5. Etiologia în vasculitele cutanate

- infecții: infecții cu streptococi β-hemolitici, tuberculoză, lepră, herpes simplu, infecție cu virusul Epstein-Barr, hepatită B şi C, infecție cu virusul citomegalic, infecții candidozice, infecția cu Yersinia etc.;
- medicamente: peniciline, sulfonamide, quinolone, hidantoine, insulină, tamoxifen, alopurinol, fenotiazine, tiazide, simpatomimetice, retinoizi, contraceptive orale, vitamine, interferoni, inhibitori ai leucotrienelor, vaccinuri antigripale etc.;
- alimente: proteine din lapte, gluten, suplimente nutriționale etc.;
- chimicale: insecticide, ierbicide, produşi din petrol etc.

Vasculitele pot fi asociate uneori cu un spectru larg de boli inflamatorii: lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, sindrom Sjögren, boală Behcet, boală inflamatorie intestinală ş.a.

Aproximativ 2-5% din cazurile de vasculită cutanată sunt asociate cu neoplazii: dezordini mieloproliferative şi limfoproliferative, posibil tumori solide

etc. Vasculita secundară unei neoplazii este cel mai adesea legată de o paraproteinemie sau o dezordine limfoproliferativă. În general vasculita se rezolvă prin tratamentul neoplaziei.

6.6. Patofiziologia în vasculitele cutanate

În vasculitele alergice cutanate este implicat tipul III de reacții de hipersensibilitate.

Complexele imune formate în sânge prin combinarea antigenului şi anticorpilor sunt depozitate în pereții vaselor din piele şi alte organe. Activarea complementului, agregarea plachetelor şi eliberarea enzimelor lizozomale din polimorfonucleare determină atingerea vasculară.

6.7. Tratamentul vasculitelor cutanate

- înlăturarea agenților cauzali, atunci când este posibil;
- tratament sistemic:
  - antiinflamatoarele nesteroidiene acționează asupra artralgiilor şi disconfortului legat de leziunile cutanate;
  - iodura de potasiu;
  - colchicina este utilă pentru atingerile cutanate şi articulare;
  - dapsona poate fi asociată colchicinei;
  - hidroxiclorochinul, în vasculita urticariană;
  - corticosteroizii oral (prednison, metilprednisolon etc.), în cure scurte, în formele clinice care nu răspund la antiinflamatoare, dapsonă sau colchicină;
  - agenții imunosupresivi (azathioprină, metotrexat, ciclofosfamidă, ciclosporină, micofenolat mofetil etc.), în cazul lipsei răspunsului la corticosteroizi, în formele severe;
  - corticosteroizii intravenos pentru simptome severe, dar nu pot controla evoluția bolii; răspunsul este mai bun în asociere cu citotoxice sau interferon α;
  - interferonul α, în vasculita crioglobulinemică, în asociere cu infecția cu virusul hepatitei C, dar şi în lipsa asocierii (efecte imunomodulatoare);
  - ribavirina singură sau în asociere cu interferon α pentru tratarea sau prevenirea recăderilor din vasculita crioglobulinemică;
  - imunoglobulinele intravenos;
  - schimburile plasmatice;
  - terapia cu anticorpi monoclonali;
  - tratament topic: corticosteroizi şi/ sau antibiotice (pentru leziuni necrotice infectate).

Capitolul VI Dezordini autoimune

Afecțiuni autoimune ale țesutului conjunctiv

1. Lupusul eritematos (LE)

1.1. Definiție: lupusul eritematos este o boală autoimună de cauză necunoscută care atinge pielea şi/sau alte organe, prezentând o mare heterogenicitate clinică şi biologică.

1.2. Clasificare: subseturile de LE bine definite clinic şi imunologic sunt după Gilliam şi Sontheimer:

- LE cronic cutanat;
- LE subacut cutanat;
- LE acut cutanat.

Termenul „lupus eritematos cutanat" este folosit în sens generic pentru a indica boala cutanată cauzată de LE, fie limitată la piele, fie o parte a procesului mai generalizat al bolii sistemice.

1.3. Aspecte clinice

Lupusul eritematos cronic cutanat

Leziunile elementare cutanate sunt în număr de trei:

- eritemul, roz sau roz-violaceu, omogen, uneori cu fine telangiectazii; este mascat în parte de hiperkeratoză;
- scuama: poate fi de aspecte diferite:
  - punctată, ca un picheteu alb care marchează orificiile foliculare dilatate, dând la atingere senzația de răzătoare;
  - ca un strat continuu de scuame moi, grăsoase;
  - ca o carapace groasă, dură, gri sau alb-murdar, aderentă, care se detaşează cu dificultate, determinând o sângerare; fața inferioară a acesteia prezintă prelungiri coniforme care pătrund în orificiile pilosebacee, comparate cu „stalactite" sau „cuie de tapițer". Țesutul subiacent denudat are orificiile foliculare dilatate, ca nişte cratere;
- atrofia cicatricială, care se observă pe leziunile mai vechi, este variabilă:
  - sub forma unei rețele scleroase alb-gri, cu ochiuri atrofice;
  - insule separate de atrofie;

- placă continuă, albă sau cu zone pigmentate şi telangiectazii, cu contururi regulate sau dendritice, mai mult sau mai puțin deprimată.

Uşoara infiltrație a marginilor şi chiar un edem al plăcii de lupus eritematos pot fi observate, ca şi sensibilitatea la presiune sau grataj.

Cele trei tipuri de leziuni se dispun în cazurile tipice în trei zone concentrice: eritematoasă la periferie, cornoasă intermediară şi cicatricială centrală. Adesea însă unul din procese domină şi se realizează plăci predominent congestive sau hiperkeratozice sau cicatriciale.

Lupusul eritematos cronic cutanat

Include două forme clasice:

- discoidă sau fixă;
- centrifugă.

Lupusul eritematos cronic discoid este cea mai comună formă de LE cronic cutanat. Este numit astfel din cauza aspectului rotunjit al plăcilor, ca un disc sau o monedă.

Leziunile sunt inițial dispuse pe față şi gât şi apar ca macule inflamatorii eritematoase, edematoase şi scuamoase de câțiva milimetri în diametru, care se extind centrifug la plăci mari (10-15 cm în diametru), bine delimitate față de tegumentul sănătos.

Fața este cel mai comun afectată, adesea asimetric. Alte localizări sunt: scalpul, urechile, gâtul, decolteul, mâinile, rar brațele, gambele şi trunchiul. În cazul atingerii scalpului rămâne o alopecie cicatricială permanentă. Modificările unghiale sunt reprezentate de hiperkeratoză subunghială, striuri longitudinale, colorație roşie, roşie-albăstruie a lamei unghiale.

Atingerile mucoase sunt plăci eritematoase, plăci hiperkeratozice (pe buze), leucoplazie, ulcerații, comun localizate pe mucoasa jugală, limbă, buze, palat. Rar apar leziuni ale vulvei şi în jurul anusului.

Perturbări pigmentare, atât hiperpigmentație cât şi hipopigmentație sunt frecvent asociate.

Evoluția este lentă cu cicatrici şi adesea mutilații care amintesc lupusul vulgar.

Lupusul eritematos cronic centrifug

Este forma cea mai benignă de lupus eritematos, caracterizată prin superficialitate, tendință la simetrie, predominența fenomenelor congestive şi discreția fenomenelor epidermice şi a infiltrației dermice.

Localizarea electivă este la față unde realizează aspectul „în fluture” sau „în liliac (vespertillo)”, cuprinzând nasul, pomeții, zonele preauriculare şi uneori întinzându-se şi pe pavilioanele urechilor. Localizarea pe pielea capului

nu este rară, lăsând cicatrice definitivă, ca şi forma fixă. Poate fi afectată şi fața dorsală a mâinilor şi excepțional mucoasele.

Evoluția este capricioasă, leziunile putând retroceda rapid, fără să lase cicatrici, dar recidivele sunt aproape constante.

Lupusul eritematos cronic cutanat poate fi localizat şi diseminat.

În forma cronică localizată leziunile sunt limitate la extremitatea cefalică, putând îmbrăca aspectul discoid sau centrifug.

În forma cronică diseminată leziunile sunt diseminate pe față, în regiunea presternală, pe mâini, antebrațe, pielea capului, mai rar pe brațe şi trunchi. La față, dispoziția este în vespertillo sau cu plăci diseminate. În localizările extrafaciale leziunile pot fi sub formă de plăci multiple, de dimensiuni mici sau de plăci şi placarde întinse.

Forme particulare de lupus eritematos cronic cutanat

- lupusul eritematos hipertrofic verucos, cu hiperkeratoză marcată şi formarea unei plăci verucoase sau nodul. Localizările comune sunt nasul, tâmplele, urechile, scalpul, dosul mâinilor, dar de asemenea palmele şi tălpile.
- forma tumidus, cu plăci edematoase, proeminente, cu localizare pe obraji, frunte, pe un membru;
- lupusul degerătură (chilblain), cu leziuni perniotice pe degetele de la picioare şi de la mâini, dar de asemenea pe călcâie, la coate, genunchi, pe nas şi urechi. Leziunile de tip degerătură se pot dezvolta după leziunile discoide ale feței, dar mai puțin frecvent se întâlnesc simultan şi uneori ca singura manifestare;
- herpesul cretaceu Devergie, cu o cicatrice centrală albă, deprimată, o zonă de eritem în jur, acoperită de un depozit scuamos, alb-cenuşiu, aderent;
- forma telangiectazică Brocq, cu mici pete multiple, acompaniindu-se de un edem accentuat al feței;
- paniculita lupică (lupus erythematosus profundus Kaposi-Irgang): noduli subcutanați duri, bine delimitați, mobili, mai mult sau mai puțin dureroşi la palpare. Se pot localiza pe brațe, frunte, obraji, menton, spate, fese, coapse, scalp, sâni, pleoape etc. Pielea de la suprafața acestora poate fi normală dar pot apare leziuni discoide. Întotdeauna sunt leziuni la distanță mai mult sau mai puțin tipice de LE.

  Evoluează spre atrofie, cu deprimarea tegumentului.

  Lupusul eritematos cronic cutanat poate să prezinte leziuni cutanate atipice: bule, leziuni eritem polimorf-like, leziuni vitiligoide, leziuni poikilodermice, ulcerații şi cicatrici retractile ş.a.

Diagnostic diferențial în lupusul cronic cutanat: tinea faciei, psoriazisul, morfeea, erupțiile polimorfe la lumină, dermatita seboreică, eritemul polimorf, rozaceea, sarcoidoza, lupusul vulgar, boala Bowen, infiltrația limfocitară

Jessner-Kanof (noduli sau plăci eritematoase, proeminente, fără scuame, fără cicatrici, cu sediul obişnuit la față), keratozele actinice ş.a.

Manifestări asociate: livedo reticularis, telangiectazii, eritem polimorf, lichen plan, porfirie cutanată tardivă ş.a.

Lupusul eritematos cronic cutanat poate progresa spre o formă sistemică de boală în 5% din cazuri. Dacă leziunile sunt diseminate riscul este uşor mai mare.

Ocazional pot apare carcinoame scuamocelulare pe leziunile cicatriciale din lupusul eritematos cronic cutanat.

Lupusul eritematos subacut cutanat este o formă superficială, simetrică, diseminată, necicatricială de LE cutanat, cu atingeri sistemice uşoare.

Sunt două tipuri majore de atingere cutanată în lupusul eritematos subacut cutanat:

- tipul papuloscuamos, cu papule eritematoase şi plăci care au scuame psoriaziforme sau pitiriaziforme;
- tipul inelar, în care leziunile sunt inelare sau policiclice, cu centrul clar şi periferia eritematoasă şi scuamoasă.

Erupția este localizată uzual în partea superioară a corpului în particular pe față şi frunte, pe gât, pe trunchi şi părțile de extensie ale brațelor. Pe scalp şi urechi leziunile sunt limitate la zonele expuse la soare. Alopecia difuză necicatricială se întâlneşte la aproximativ jumătate din pacienți. Fotosensibilitatea este prezentă la peste jumătate din cazuri. Atingerea mucoaselor (în special a palatului) este remarcată în 40% din cazuri. Asocierea cu lupusul eritematos cronic discoid este întâlnită în 20% din cazuri.

Leziunile se rezolvă uzual cu acromie reziduală, fără cicatrici.

Afectarea sistemică uşoară este prezentă la bolnavii cu lupus eritematos subacut cutanat constând din artralgii, mialgii, stare de rău etc., dar aproximativ 10% dezvoltă o formă severă de boală sistemică.

Lupusul eritematos subacut cutanat poate fi declanşat sau accentuat de unele medicamente, în special diuretice tiazidice, aur, procain-amidă ş.a.

Diagnostic diferențial: lupusul eritematos cronic diseminat, psoriazisul, eritemele figurate, tinea corporis, erythema gyratum repens ş.a.

Lupusul eritematos acut cutanat este obişnuit un lupus eritematos sistemic (LES) activ, cu leziuni cutanate.

Afecțiunea debutează uneori printr-o fază destul de lungă (săptămâni, luni, ani), marcată prin fenomene articulare, astenie, febră neregulată, uneori un eritem edematos al feței. Alteori debutul este brusc, întotdeauna urmând unei expuneri la soare. Când tabloul clinic devine complet, sunt afectate pielea şi diverse organe şi sisteme.

Manifestările cutaneo-mucoase

Sunt cele mai evocatoare, dar nu şi cele mai frecvente semne în lupusul eritematos sistemic.

Leziunile cutaneo-mucoase pot apare de la începutul bolii sau în cursul evoluției lupusului eritematos sistemic.

Leziunile cutanate specifice în forma acută sunt:

- eritemul în fluture (centrifug) al feței;
- plăcile discoide (fixe).

Eritemul centrifug de pe aripile nasului şi obraji are aspectul în fluture sau în liliac, cu margini rău delimitate, este roşu sau roz-liliachiu, uneori acompaniat de un uşor edem, cu scuame fine, uscate sau seboreice pe suprafață. Leziunile se vindecă obişnuit fără cicatrici şi atrofie.

În 10-20% din cazuri leziunile sunt discoide, bine definite, cu evoluție cicatricială, modificări pigmentare şi căderea părului.

Alte localizări ale leziunilor specifice sunt: gâtul, decolteul, urechile, coatele şi genunchii (partea de extensie), dosul mâinilor şi a degetelor de la mâini, dosul picioarelor şi a degetelor de la picioare, pulpa degetelor de la mâini şi de la picioare, palmele şi tălpile (eritem roşu-carminat). Mai rar sunt atinse brațele, partea superioară a trunchiului, zona periombilicală ş.a.

Erupția evoluează în pusee: în faza de activitate leziunile sunt carminate şi edematoase, în cea de remisiune liliachii. Pot apare şi hipo sau hiperpigmentări.

Leziunile cutanate nespecifice includ: bule, leziuni eritem polimorf-like (sindrom Rowell), leziuni urticariene, purpură, livedo reticularis, telangiectazii, eritem periunghial, noduli subcutanați, ulcerații, paniculită, eritrodermie, calcinoză ş.a.

Alopecia este relativ comună şi poate fi difuză, necicatricială, mai puțin frecvent cicatricială, în cazul leziunilor discoide ale scalpului. Fragilitatea crescută a părului din zona frontală determină ruperea acestuia la 3 cm de la emergență, acest păr scurt fiind denumit „păr lupic”.

Modificările unghiei includ: depresiuni, striații, leuconichie striată, hemoragii „în aşchie”, onicoliză etc. Repliurile periunghiale pot prezenta cuticule hiperkeratozice, zdrențuite.

Atingerea membranelor mucoase include: leziuni eritematoase sau purpurice, eroziuni înconjurate de halou inflamator, leucoplazie, atrofie etc. Cele mai comune localizări sunt cavitatea bucală (palatul dur, mucoasa jugală, gingivală) şi buzele (eritem şi descuamație, pe partea semimucoasă, eroziuni, leucoplazie, pe partea mucoasă). Alte atingeri sunt la nivelul conjunctivei, mucoasei nazale (ulcerație şi perforarea septului nazal), laringelui, mucoasei genitale (ulcerații vaginale) etc.

Simptomele constituționale sunt de asemenea prezente în lupusul eritematos acut cutanat. Astenia şi starea de rău sunt simptome aproape

universale în timpul perioadelor de activitate ale bolii, fiind atribuite inflamației generalizate. Febra este raportată în 40-80% din cazurile de lupus activ.

Manifestările musculoscheletale: artrita şi artralgiile sunt cele mai comune manifestări în peste 90% din cazurile de LES la un moment dat al evoluției bolii. Artralgiile sunt tranzitorii şi migratorii. Artrita este uzual simetrică şi poliarticulară şi este caracterizată prin durere, edem şi rigiditate matinală şi interesează articulațiile mici ale mâinilor, pumnii, coatele, genunchii, gleznele, şoldurile.

Artritele pot evolua în mod variabil:

- oligo sau poliartrită acută febrilă, bilaterală şi simetrică;
- artrită subacută;
- artrită cronică.

Artropatia poate mima o artrită reumatoidă, dar nu este asociată cu eroziuni osoase radiologice.

Alte manifestări sunt reprezentate de necroza avasculară şi infarctul osos (cap femural, platou tibial şi cap humeral), cu durere acută. Testul diagnostic de ales este rezonanța magnetică.

Miozita este remarcată la mai puțin de 5% din pacienții cu LES. Atinge membrele, cu sediu simetric şi proximal şi este de tip interstițial, cu discretă lezare a fibrelor musculare.

Miopatia de tip vacuolar poate produce fatigabilitate musculară, atingere miocardică, disfagie şi achalazia esofagului.

Manifestările renale

Afectarea renală la pacienții cu LES este unul din cei mai importanți factori ai prognosticului şi survine de regulă în primii ani de evoluție a bolii.

Studiul histologic a permis o clasificare după schema OMS-ului în 6 clase:

- glomerul normal în microscopie optică şi imunofluorescență (clasa I);
- glomerulonefrită mesangială pură (clasa II), cu prognostic bun;
- glomerulonefrită segmentară şi focală (clasa III), cu leziuni necrotice şi proliferative ale unei părți a capilarelor, la mai puțin de 50% din glomeruli. Depozitele imune sunt în cantitate moderată în capilarele a numeroşi glomeruli. Anomaliile biologice sunt limitate la o proteinurie moderată. Pot evolua uneori spre o formă difuză;
- glomerulonefrită proliferativă difuză (clasa IV): este forma cea mai frecventă şi gravă, majoritatea glomerulilor fiind atinşi în grade diverse: necroză, proliferarea celulelor mesangiale şi endoteliale, depozite endomembranoase care dau aspectul clasic în „buclă de sârmă de cupru" al capilarelor. Proliferarea epitelială extracapilară este un semn de gravitate. Sunt prezente depozite imune (IgG, IgM, IgA sau complement).

Investigațiile clinice şi biologice relevă proteinurie şi adesea sindrom nefrotic impur, cu hematurie microscopică, HTA şi insuficiență renală;

- glomerulonefrită extramembranoasă (clasa V): peretele capilarelor glomerulare este îngroşat difuz şi regulat, fiind prezente depozite imune. Dacă modificările proliferative sunt absente sau reduse, tabloul clinic este în general de sindrom nefrotic, cu hematurie microscopică, fără HTA şi fără insuficiență renală.
- scleroză glomerulară (clasa VI), cu autonomie discutată.

Puncția biopsie renală este indicată în caz de proteinurie peste 0,5 g/24 ore.

Manifestările cardiovasculare

Atingerea cardiacă din LES este întâlnită la majoritatea pacienților la un moment anume al evoluției şi include:

- pericardită: apare cel mai adesea în cursul evoluției bolii şi mai rar este inaugurală. Se acompaniază de febră, la care se adaugă dispnee şi durere (inconstant). Când colecția este voluminoasă poate apare un sindrom de tamponadă. Clinic se pot percepe frecături pericardice, asurzirea zgomotelor, tahicardie. Radiologic şi echografic se remarcă silueta cardiacă lărgită, iar electrocardiografic reducerea voltajului QRS, decalarea segmentului ST, aplatizarea şi chiar negativarea undei T. Lichidul de puncție pericardică este clar, tulbure sau mai rar sero-hematic;
- endocardită Libman-Sacks: se traduce cel mai frecvent prin suflu sistolic endoapexian puțin intens, cu sediul obişnuit al suflurilor de valvulită mitrală. Pot fi sufluri sistolice la bază (slabe) sau diastolice, datorate unei insuficiențe aortice sau pulmonare.

  Endocardita nu antrenează tulburări funcționale sau hemodinamice. Dacă rămâne izolată, radiologic şi electrocardiografic aspectul este normal.

  Anatomic sunt îngroşări valvulare, vegetații de talie mică pe valvele cordului stâng.

  Complicațiile sunt: degradarea hemodinamică, endocardita bacteriană, trombozele valvulare şi emboliile arteriale;
- miocardită: se manifestă prin creşterea de volum a inimii (inconstant) şi frecvent prezența unui zgomot de galop. Modificările electrocardiografice sunt numeroase, în ansamblu puțin importante şi nespecifice. Cele mai frecvente sunt aplatizarea undei T şi inversarea pe o parte sau pe toate derivațiile, dar şi microvoltaj, deviația axei QRS la stânga, mai rar la dreapta, tulburări de conducere (alungirea PR-QT, bloc de ramură, bloc atrio-ventricular total), excepțional traseu tipic de infarct de miocard (subendocardic), tulburări de ritm (extrasistole,

fibrilaţie sau flutter auricular). Electrocardiograma poate rămâne normală deşi există atingere miocardică şi endocardică necropsic;
- o insuficienţă coronariană: în general secundară unui aterom precoce, fiind favorizată de corticoterapie;

Manifestările vasculare periferice:
- o sindrom Raynaud, remarcat atât în formele cronice de boală, cât şi în cele acute (sistemice);
- o vasculită cutanată şi cu alte localizări (rinichi, SNC);
- o livedo reticularis, marker pentru pacienţii cu risc pentru leziuni ale SNC;
- o HTA, în caz de glomerulopatie gravă şi/ sau corticoterapie;
- o tromboze venoase sau arteriale, cu risc embolic crescut, în caz de anticorpi antifosfolipidici;
- o tromboflebită recidivantă;
- o eritromelalgie, care poate preceda debutul bolii.

Atingerea pleuro-pulmonară

Pleurezia este cea mai comună manifestare clinică, întâlnindu-se la 30-40% din pacienţii cu LES. Este uni sau bilaterală, mai des exudativă decât uscată. Poate fi adesea discretă, evidenţiată prin semnele clasice la un examen sistematic, sau din contra poate fi elementul dominant al bolii. Evoluţia este trenantă, iar recidivele pot apare după săptămâni sau luni.

Atingerea parenchimului pulmonar în cursul LES poate îmbrăca rar aspectul unei pneumonite lupice acute cu febră, tuse, dispnee şi infiltrate alveolare difuze. Pneumonita lupică interstiţială cronică este caracterizată prin debut insidios cu dispnee şi rar insuficienţă respiratorie de tip restrictiv.

Radiologic se constată modificări variate; mai frecvent sunt infiltrate bilaterale nesistematizate migratorii şi recidivante sau atelectazii în bandă.

Suprainfecţia se adaugă adesea.

Hipertensiunea arterială pulmonară este rară, cu hemoragii pulmonare care pot fi periculoase.

Alte manifestări sunt: infarct pulmonar recurent, infecţii cu *Pneumococcus*, *Pneumocystis carinii*, *Nocardia*, tuberculoză, boala legionarilor ş.a.

Atingerea laringiană este rară, dar poate fi cu prognostic vital sever.

Atingerea hepatică

Afectarea hepatică subclinică, cu creştere uşoară a transaminazelor, poate fi remarcată la aproximativ 8% din pacienţi.

Manifestările clinice ale atingerii hepatice sunt: hepatită granulomatoasă, hepatită cronică activă, ciroză şi moartea prin insuficienţă hepatică.

Termenul de „hepatită lupoidă” defineşte manifestarea întâlnită mai ales la femeia tânără cu ciroză benignă şi evidenţa unei hiperreactivităţi adrenale (hirsutism, acnee, pigmentaţie, vergeturi abdominale şi amenoree).

Atingerea tractului gastrointestinal include: anorexie, grețuri şi vărsături, scăderea motilității esofagiene (uzual în 1/3 superioară; anomalii radiologice la puțini pacienți), manifestări intestinale (enteropatie, obstrucție sau sângerare în puține cazuri, arterită, colită ulcerativă şi limfadenopatie mezenterică), pancreatită etc. Perforațiile intestinale legate de o vasculită mezenterică sunt de prognostic sever.

Boala tiroidiană: atât hipertiroidismul cât şi hipotiroidismul pot fi văzute în LES şi frecvent testele funcționale sunt anormale iar autoanticorpii antitiroidieni sunt prezenți în serul bolnavilor.

Manifestările neurologice şi psihiatrice

Livedo poate fi un semn prodromal important pentru atingerea sistemului nervos central în LES.

Manifestările clinice sunt: migrenă, epilepsie (prin mici tromboze ale vaselor cerebrale atinse de vasculită), neuropatie periferică (prin vasculită a *vasa vasorum*), mielită transversă, meningită aseptică, chorea, sindroame psihiatrice (hipocondrie, depresie, isterie, defecte ale memoriei ş.a.).

Atingerea oculară este reprezentată de: conjunctivită, episclerită, sclerită, keratită, uveită, corpi citoizi retinieni, retinopatie, ocluzii arteriale şi venoase, nevrită optică (neobişnuit), orbirea se poate întâlni.

Diagnostic diferențial

LES trebuie să fie diferențiat de erizipel, dermatomiozită, poliarterită nodoasă, eritem multiform, pemfigus eritematos, erupții medicamentoase, erupție polimorfă la lumină, reumatism acut, artrită reumatoidă, *myastenia gravis*, sindrom Sjögren, pelagră ş.a.

1.4. Investigații de laborator în lupusul eritematos

Investigații hematologice:

- numărătoarea sanguină completă evidențiază:
  - anemie, cel mai adesea consecutivă inflamației din timpul puseelor de activitate a LES; anemia hemolitică autoimună este întâlnită în 5-10% din cazurile de LES; alte cauze mai rare pot fi insuficiența renală, microangiopatia trombotică, eritroblastopenia;
  - leucopenie, mai frecvent moderată, fiind legată de limfopenie şi câteodată de neutropenie şi întâlnită în LES;
  - trombocitopenie, prezentă în 10-20% din cazurile de LES; a fost semnalată şi în forma cronică de boală. Se poate însoți sau nu de purpură şi hemoragii. Poate preceda cu mai mulți ani alte manifestări ale bolii sistemice sau să se înscrie în cadrul unui sindrom cu anticorpi antifosfolipidici;
- viteza de sedimentare a hematiilor este întotdeauna accelerată în lupusul eritematos sistemic, uneori peste 100 mm/ 1 oră, diminuând în fazele de remisiune. Valori ridicate s-au semnalat rar în lupusul eritematos cronic cutanat;

- testele de coagulare globală pun în evidență o coagulare accelerată, în timp ce probele analitice pot arăta un deficit de factori.

Investigații imunologice:

- cercetarea fenomenului lupic: fenomenul lupic este un fenomen de ordin imunologic în urma căruia se formează in vitro celulele lupice. Un anticorp antinuclear (specific antideoxiribonucleoproteină) se leagă de nucleii leucocitelor lezate şi fixează complementul, complexul fiind apoi fagocitat de leucocite viabile. Testul este pozitiv la peste 80% din pacienții cu LES; poate fi de asemenea pozitiv în lupusul eritematos subacut cutanat şi cronic cutanat.

  Specificitatea fenomenului lupic este discutată deoarece pot fi puse în evidență celule lupice şi în alte situații decât lupusul eritematos (poliartrită reumatoidă, sclerodermie ş.a.).
- punerea în evidență a anticorpilor serici:
  - anticorpii antinucleari (ANA), dirijați față de variate antigene nucleare specifice sunt prezenți în ser la 95-100% din pacienții cu LES, 60% din pacienții cu lupus eritematos cronic şi 50% din cei cu lupus eritematos subacut cutanat.

    Sensibilitatea testului este superioară evidențierii fenomenului lupic, dar specificitatea nu este 100%.

    Imunofluorescența indirectă pe celule HEP2 (linii celulare laringiene umane) este metoda cea mai utilizată pentru depistarea anticorpilor antinucleari. Pot fi remarcate 4 tipuri de fluorescență: omogenă, pătată (particulată), periferică şi nucleolară. Tipul omogen este frecvent întâlnit în LES dar şi în alte manifestări autoimune sau neoplazii. Tipul pătat apare în LES, dar şi în alte afecțiuni autoimune. Tipul periferic este mai specific pentru LES, iar tipul nucleolar este rar în LES, fiind întâlnit în sclerodermii.

    Folosirea ca substrat a celulelor HEP2 a dus la precizarea şi a altor modele de imunofluorescență: centromerică (6% din cazurile de LES), pătată fin sau grosolan, nucleolară pătată, omogenă sau „în pâlcuri" etc.

    Folosirea tehnicii ELISA pentru depistarea anticorpilor antinucleari dă mai rar teste fals pozitive în afecțiuni hepatice, limfoproliferative, reacții medicamentoase ş.a.
  - anticorpii antiADN nativ (dublu stratificat), sunt prezenți în ser la 50-80% din cazurile de LES şi mai puțin frecvent în lupusul eritematos cronic şi subacut cutanat.

    Pentru detectarea acestora poate fi folosită metoda radioimunologică Farr, imunofluorescența indirectă pe *Crithidia lucillae* (un tripanosom nepatogen care are un kinetoplast

extranuclear care conține ADNds neasociat cu histonă) sau ELISA.

Testul anticorpilor antiADN nativ, deşi mai puțin sensibil decât testul ANA, este mult mai specific pentru LES şi se corelează cu atingerea renală şi evolutivitatea bolii.

- anticorpii antinucleosom (anticromatină): nucleosomul este un complex histonă-ADN care se formează în timpul apoptozei care este crescută în limfocitele periferice în LES, legat de activitatea bolii. Anticorpii antinucleosom de tipul IgG3 sunt intens pozitivi în majoritatea cazurilor de LES şi sunt foarte specifici, fiind markeri de diagnostic şi activitate a bolii. Pentru detectare se foloseşte un test tip ELISA.

  Prezența anticorpilor antinucleosom este remarcată şi în sclerodermii şi boala mixtă a țesutului conjunctiv.
- anticorpii față de antigene nucleare extractabile sunt detectați şi identificați prin diverse tehnici: imunoprecipitare, imunoblot, ELISA. Se disting mai multe tipuri:
  - anticorpii antiSm: antigenul Sm este o glicoproteină acidică nucleară, rezistentă la tratamentul cu ribonuclează. Anticorpii antiSm au o specificitate mare pentru LES, dar au o sensibilitate numai de 20-30%;
  - anticorpii anti-RNP (antiribonucleoproteină): antigenul este compus dintr-o fracțiune proteică şi o porțiune de acid nucleic (ARN), fiind sensibil la ribonuclează şi rezistent la deoxiribonuclează. Anticorpii anti-RNP sunt prezenți doar la 30% din cazurile de LES, dar sunt constanți în conectivitele mixte.
- anticorpii antiADN denaturat (monocatenar): sunt dirijați față de secvențe particulare ale bazelor pirimidinice sau purinice. Sunt prezenți în LES, dar şi în alte manifestări autoimune (poliartrită reumatoidă, sindrom Sjogren etc.). Un izotip IgM remarcat în lupusul eritematos cronic cutanat poate identifica un subset de pacienți cu risc crescut de a dezvolta atingere sistemică. Sunt detectați prin metode radioimunologice.
- anticorpii anti-SS-A (anti-Ro) sunt dirijați față de antigene nucleare şi citoplasmatice şi sunt detectați în 30% din cazurile de LES, 10% din cazurile de lupus eritematos cronic cutanat şi 80% din cazurile de lupus eritematos subacut cutanat. Sunt prezenți în sindromul Gougerot-Sjögren primitiv, lupusul neonatal, lupusul eritematos cu deficiență de C2 şi C4, lupusul eritematos cu debut tardiv. Sunt detectați prin tehnici de precipitare sau ELISA.
- anticorpii anti-SS-B (anti-La) sunt detectați în 10-15% din cazurile de LES şi 30% din cazurile de sindrom Gougerot-Sjögren. Pot fi

de asemenea prezenți în lupusul eritematos subacut cutanat (40% din cazuri) şi lupusul eritematos cronic cutanat (4%). Antigenul SS-B (La) este reprezentat de complexul ADN-proteine nucleare şi citoplasmatice.

- anticorpii antifosfolipidici sunt dirijați față de proteine asociate fosfolipidelor şi sunt de tipurile:
  - antitrombinază (sau anticoagulant circulant de tip lupic), depistați in vitro prin teste de coagulare (alungirea timpului de cefalină activată);
  - anticardiolipină, cercetați prin ELISA, fiind responsabili de pozitivitatea disociată a serologiei pentru sifilis (VDRL pozitiv, TPHA şi imunofluorescență negative). β-2-glicoproteina 1 este un cofactor asociat cardiolipinei față de care sunt dirijați anticorpii potențial trombogeni.

  Anticorpii antifosfolipidici pot fi remarcați în unele infecții (mai ales infecția cu virusul imunodeficienței umane), în neoplazii, în insuficiență renală, dar în aceste situații sunt rar asociați cu tromboze.

  În LES prezența lor este adesea asociată cu un risc crescut pentru tromboze venoase şi/ sau arteriale, avorturi spontane (prin tromboze placentare) şi trombocitopenie şi/ sau anemie hemolitică. Alte manifestări asociate sunt livedo reticularis şi microlivedo acral (leziuni mici cianotice pe mâini şi picioare), valvulopatii (endocardită), accidente ischemice cerebrale ş.a.

  Sindromul anticorpilor antifosfolipidici (SAPL) asociază manifestările clinice trombotice cu prezența anticorpilor la un titru semnificativ la 2 investigații repetate la un interval de cel puțin 6 săptămâni. Mecanismul presupus pentru complicațiile trombotice este interacțiunea anticorpilor antifosfolipidici cu endoteliul vaselor şi trombocitele.

  Anticorpii antifosfolipidici pot fi întâlniți şi în alte colagenoze, dar pot de asemenea apare câteodată în afara oricărui cadru patologic (sindrom primar antifosfolipidic).
- anticorpii antiARN sunt dirijați față de variate tipuri de ARN şi sunt frecvent depistați în LES (80% din cazuri), dar pot fi remarcați şi în sclerodermia sistemică, poliartrita reumatoidă ş.a. Metodele de cercetare sunt diverse: imunodifuzie, hemaglutinare pasivă, imunoelectroforeză, metode radioimunologice, ELISA.
- anticorpii față de alte antigene nucleare nonhistonice (Me, Su, MA), rezistente la ribonucleoză, pot fi uneori detectați în LES, dar şi în alte afecțiuni reumatismale, cu excepția antigenului MA care a fost remarcat doar în LES sever.

- anticorpii anti-limfocite, de tip IgM sau IgG sunt prezenți în ser la majoritatea pacienților cu LES activ.

  Cel mai comun anticorp anti-limfocite este o limfocitotoxină de tip IgM reactivă la frig, dependentă de complement. Anticorpii antilimfocite de tip IgG reacționează atât la frig, cât şi la cald. Anticorpii limfocitotoxici reactivi la frig variază cantitativ cu activitatea bolii.

  Anticorpii antilimfocite T sunt mai comuni decât anticorpii antilimfocite B. Unii anticorpi reacționează cu antigene de membrană comune limfocitelor, monocitelor, eritrocitelor.

  Specificitatea anticorpilor anti-limfocite pentru LES nu este identificată, mai multe din tipurile majore ale acestor anticorpi fiind întâlnite într-o mare varietate de dezordini imune, neoplazii şi infecții.
- anticorpii anticitoplasmatici (anti-mitocondrie, anti-ribosomi, anti-aparat Golgi, anti-citoschelet, anti-constituenți solubili citoplasmatici) pot fi decelați în lupusul eritematos. Pot fi detectați prin imunofluorescență indirectă, utilizându-se ca substrat celulele HEP-2 sau ELISA. Aspectul fin pătat în imunofluorescență este mai frecvent remarcat în LES.
- anticorpii anti-leucocite (autologe sau homologe), antieritrocite, antitrombocite, sunt dirijați față de antigene de membrană ale acestor celule şi pot fi decelați în LES fiind responsabili de leucopenie, anemie, trombocitopenie.
- anticorpii antitiroidieni, anti-rinichi, anti-ficat, anti-vas, anti-colagen, decelați uneori în LES, dar şi în lupusul eritematos cronic cutanat (antitiroidieni), nu sunt specifici;

- cercetarea complementului seric: scăderea nivelului complementului seric în LES indică o boală activă, u atingere renală cel mai frecvent, mai rar fără nefropatie. Scad fracțiunile C1q, C2, C3, C4, properdina şi factorul B. Fracțiunea C4 scade prima şi revine la normal ultima, în urma tratamentului.

  Nivelul complementului seric este util pentru monitorizarea activității bolii şi aprecierea eficienței tratamentului. De asemenea poate atrage atenția asupra unui puseu evolutiv înainte ca simptomatologia clinică să fie aparentă. Menținerea unui nivel normal al complementului seric se corelează bine cu ameliorarea sau lipsa progresiei nefropatiei lupice.

  Studiile de turnover a componentelor complementului radiomarcate sau măsurarea produşilor normali de degradare permit o apreciere mai bună a funcționalității sistemului complementului. În LES, nivele crescute ale C3d şi Ba (un fragment al factorului B), asociate cu scăderea C3, se corelează cu manifestările clinice.

- cercetarea complexelor imune circulante: prezența acestora evidențiază un LES activ, nivelurile cele mai mari fiind găsite la pacienții cu atingere renală. Există o corelație directă între nivelul complexelor imune şi anticorpii anti-ADNds şi o corelație inversă cu activitatea hemolitică a complementului seric total.

  Tehnicile de depistare în ser sunt diferite: de precipitare cu polietilenglicol, cu celule cultivate care prezintă receptori pentru C1q sau C3 (celule Raji ş.a.), de marcare a C1q şi precipitare cu polietilenglicol etc.
- cercetarea imunoglobulinelor serice: pot fi creşteri ale valorilor acestora, în special ale IgG în toate formele clinice de lupus eritematos. IgE serice pot fi crescute la pacienții cu artrită.
- factorul reumatoid este prezent în ser în 40% din cazurile de LES şi 17% din cazurile cu lupus eritematos cronic cutanat.
- false reacții pozitive pentru sifilis (VDRL pozitiv) pot fi remarcate la 25% din cazurile de LES, dar şi în celelalte forme clinico-evolutive.
- investigații privind imunitatea mediată celular

  Testele de investigare a imunității celulare în lupusul eritematos includ:
  - testarea hipersensibilității de tip întârziat la antigene bacteriene şi fungice (PPD, candidină, streptokinază/ streptodornază) poate evidenția reacții slab pozitive sau negative în LES activ, în funcție de severitatea bolii;
  - testarea sensibilității la haptene (dinitroclorbenzen) sau antigene, poate evidenția teste slab reactive sau negative;
  - testele de transformare limfoblastică la mitogeni (fitohemaglutinină, concavalină A, pokeweed mitogen – extras din muştar) pot fi normale sau diminuate în LES activ, în funcție de severitatea bolii;
  - testul de inhibiție a migrării macrofagelor, cu extracte de țesut autolog, poate fi pozitiv în LES;
  - imunofenotiparea limfocitelor din sângele periferic prin citometrie de flux evidențiază un număr scăzut de limfocite T în caz de boală activă, datorită acțiunii anticorpilor anti-limfocite. Limfocitele T supresor (CD8+) sunt scăzute, iar limfocitele T helper (CD4+) sunt normale sau pot fi crescute, raportul CD4+/ CD8+ fiind crescut. Limfocitele B sunt relativ neafectate şi pot fi fals crescute, prin acțiunea anticorpilor anti-limfocite reactivi la frig. Celulele NK pot fi crescute, ca şi celulele HLA-DR+/ CD3+ (celule T activate).
- Alte investigații de laborator
  - electroforeza proteinelor serice: globulinele serice sunt crescute, în special gamaglobulinele sau alfa 2 globulinele, raportul albumină/ globuline fiind inversat, în toate formele de LE;

- crioglobulinele serice pot fi crescute (11% din cazurile de LES, ocazional în LE cronic cutanat);
- aglutininele la rece apar ocazional în forma cronică şi în 6% din cazurile de LES.

Examenul histologic: modificările microscopice din piele (MO) includ:

- în lupusul eritematos cronic discoid: hiperkeratoză uşoară sau moderată, cu dopuri keratozice foliculare, subțierea şi aplatizarea stratului spinos, degenerescență hidropică focală a celulelor bazale (cea mai importantă modificare), îngroşarea membranei bazale, edem al dermului papilar, infiltrat perivascular şi perianexial mononuclear şi extravazarea eritrocitelor în dermul superior, depozite fibrinoide dermice (rar). Corpii coloizi (corpii Civatte) sunt ocazional remarcați, ca structuri rotunjite sau ovalare, eosinofilice, de 10 μm în diametru, reprezentând keratinocite apoptotice.
- în lupusul eritematos subacut cutanat: degenerescența hidropică a keratinocitelor bazale şi edemul dermic sunt mai importante decât în leziunile cronice discoide, hiperkeratoza şi infiltratul inflamator sunt mai puțin reprezentate, corpii coloizi sunt frecvent remarcați. Ocazional edemul dermic şi degenerescența hidropică bazală sunt severe, cu formarea de despicături şi bule. Membrana bazală este îngroşată, iar în derm sunt depozite fibrinoide.
- în lupusul eritematos acut cutanat: degenerescența hidropică a celulelor bazale şi edemul dermic sunt prezente, depozitele fibrinoide dintre şi din benzile de colagen determină îngroşarea şi eosinofilia acestora. Pot fi depozite fibrinoide ocazional în pereții capilarelor dermice, în membrana bazală. Atingerea septurilor dintre lobulii grăsoşi ai hipodermului, cu edem şi depozite fibrinoide este de asemenea remarcată, modificările fiind mai accentuate în paniculita lupică.

Imunofluorescența directă evidențiază depozite de imunoglobuline (IgG, A sau M) şi/ sau complement (C1q, C3) într-o bandă granulară în lungul joncțiunii dermo-epidermice („banda lupică") în 90% din cazurile de lupus eritematos în pielea lezională (atinsă). Localizarea acestor depozite imune este în lungul laminei densa şi pe fibrele colagene din dermul superficial (prin tehnica imunoperoxidazei).

Pielea neatinsă, expusă la soare, prezintă „banda lupică" pozitivă în 80% din cazurile de LES şi 25% din cazurile de lupus eritematos subacut cutanat, în timp ce în lupusul eritematos cronic cutanat testul este aproape întotdeauna negativ.

Pielea neatinsă, neexpusă la soare (fese, antebrațe) prezintă „banda lupică" pozitivă în LES, testul corelându-se cu activitatea crescută a bolii, fiind de asemenea predictiv pentru severitatea atingerii renale.

Microscopia electronică relevă în lupusul eritematos: îngroşarea membranei bazale, necroza şi dezintegrarea zonei dermo-epidermice, dezintegrarea stratului bazal, prezența în derm a unui material electronodens urmând strâns conturul membranei bazale şi prelungirile neregulate ale celulelor bazale, care în leziunile vechi apar ca microvili.

Corpii Civatte reprezintă aglomerări de celule apoptotice, iar degenerescența stratului bazal este consecința apoptozei keratinocitare crescute. Diminuarea expresiei Bcl-2 (factor care protejează față de agenții inductori de apoptoză) şi creşterea expresiei p53 evidențiată histochimic pledează pentru apoptoza crescută a keratinocitelor bazale în LE care sunt mai sensibile la ultraviolete decât keratinocitele diferențiate.

Modificările microscopice din organele interne în LES se caracterizează prin: prezența de corpi hematoxilinici Gross (structuri rotunjite sau ovalare de talia unui nucleu, roşii-purpurii, câteodată albaştri, la colorația cu hematoxilină) în valvulele cardiace, dar şi în alte teritorii (pulmon, glomeruli renali), îngroşarea şi hialinizarea membranei bazale a capilarelor renale dând aspectul de „sârmă de cupru", fibroza periarterială concentrică în jurul arterelor splenice, dând aspectul în „bulb de ceapă", degenerescența fibrinoidă a substanței fundamentale şi fibrelor colagene din țesutul conjunctiv în diverse teritorii, infiltrate cu limfocite, mastocite, plasmocite, procese de proliferare a fibrelor etc.

Metoda puncției biopsie renală a putut evidenția modificări histologice şi în lupusul eritematos cronic cutanat fără modificări clinice sau biologice de atingere a rinichiului.

1.5. Criterii pentru diagnosticul LES

Asociația americană de reumatologie a publicat în 1982 o listă cu 11 criterii clinice şi biologice pentru stabilirea diagnosticului de lupus eritematos sistemic, listă care a fost revizuită în 1997, un număr minim de 4 criterii fiind necesare pentru a putea reține diagnosticul de LES.

Criterii de clasificare a LES după ARA

1. Rash malar;
2. Lupus discoid;
3. Fotosensibilitate;
4. Ulcerații orale sau nasofaringiene;
5. Artrită nonerozivă atingând cel puțin două articulații periferice;
6. Pleurezie sau pericardită;
7. Proteinurie > 0,5 g/ zi sau cilindrurie;
8. Convulsii sau psihoză;
9. Anemie hemolitică;

   sau

Leucopenie < 4000/ µl constatată în două reprize;
Limfopenie < 1500/ µl constatată în două reprize;
Trombopenie < 100.000/ µl în absența medicamentelor citopeniante;

10. Anticorpi anti-ADN nativ;
    sau
    Anticorpi anti-Sm;
    Serologie sifilitică disociată constatată în două reprize în 6 luni, sau anticoagulant circulant de tip lupic sau anticorpi anticardiolipină (IgG sau IgM).
11. Titru anormal de factori antinucleari în absența de medicamente inductoare.

Aceste criterii au o sensibilitate şi specificitate de 96%.

Forme particulare de LE

Lupusul eritematos neonatal este rar întâlnit la copii născuți din mame cu boală lupică sau alte dezordini ale țesutului conjunctiv (50% din cazuri) sau mame fără simptomatologie clinică.

Tabloul clinic include afectare cardiacă (bloc atrioventricular de grade diferite) şi leziuni cutanate tranzitorii.

Leziunile cutanate sunt plăci eritematoase inelare mari sau plăci discoide, apărute în primele 2 luni de viață, uneori de la naştere, localizate în special pe față (periorbitar) şi pe trunchi, precipitate de expunerea la soare. Erupția cutanată diminuă în 4-6 luni şi dispare complet după 1 an. Pot rămâne depigmentări şi telangiectazii, timp de luni sau ani.

Blocul atrioventricular, determinat de atingerea căilor de conducere, poate fi sau nu prezent, uneori bine tolerat hemodinamic. Ecocardiografia poate aprecia gradul afectării cardiace.

Alte atingeri sunt reprezentate de afectările hepatice, splenice, mai rar articulare, renale, ale SNC. Hematologic se pot constata trombopenie, anemie hemolitică.

Modificările imunologice includ: anticorpi anti-Ro serici (implicați în producerea blocului atrioventricular), anticorpi anti-La (implicați în producerea atingerii cutanate), anticorpi anti-U1RNP, anticorpi antinucleari de tip pătat, anticorpi anti-ADNds, anti-Sm.

Lupusul eritematos neonatal este datorat trecerii prin placentă a anticorpilor materni antiRo/ SSA, antiLa/ SSB sau anti-U1RNP, dar numai o parte din copiii expuşi la aceşti anticorpi dezvoltă boala. Sugarii cu lupus eritematos neonatal pot dezvolta ocazional LES în a doua decadă a vieții. Lupusul eritematos neonatal poate fi remarcat uneori la copiii născuți din sarcini succesive ale unei femei.

Mortalitatea lupusului neonatal poate fi mare, în cazurile severe fiind necesară implantarea unui pacemaker pentru a preîntâmpina moartea subită sau evoluția spre insuficiență cardiacă.

Lupusul eritematos sistemic la copil se întâlneşte mai frecvent la fetițe, debutul fiind între 3 şi 15 ani.

Manifestările cutanate sunt tipic centrifuge la față, dar pot fi leziuni atipice, purpurice, buloase, ulcerate, nodulare etc. Mucoasa bucală este frecvent atinsă.

Alte atingeri sunt reprezentate de acelea articulare, renale, neurologice, hepatice, splenice, gastrointestinale ş.a. Febra şi astenia sunt de asemenea prezente.

Incidența este mai mare la afro-americani, latino-americani, asiatici.

Lupusul eritematos sistemic cu anticorpi antinucleari negativi reprezintă 5-10% din cazurile de LES.

Tabloul clinic este asemănător aceluia al LE subacut cutanat, cu erupție în fluture la față, leziuni eritemato-scuamoase inelare pe trunchi şi brațe, ulcerații ale mucoasei orale, fotosensibilitate. Pot fi atingeri articulare, renale, hematologice. Anticorpii antinucleari sunt absenți, dar în peste 60% din cazuri sunt prezenți anticorpi anti-Ro, în 30% anti-La şi în 25% anti-ADNss. Imunofluorescența directă este pozitivă în 70% din cazuri în pielea lezională, dar numai rar în pielea neatinsă neexpusă la soare.

Asocieri ale LES şi forme intricate

Asocierea simultană sau succesivă a LES cu alte afecțiuni autoimune ale țesutului conjunctiv (artrită reumatoidă, sclerodermie sistemică, sindrom Gougerot-Sjögren, morfee, lichen scleros, fasciită cu eosinofile etc.) poate fi remarcată.

Sindromul Sharp (conectivita mixtă) prezintă inițial fenomene Raynaud, edem al degetelor, poliartrită nedistructivă, mialgii. În timp apar manifestări specifice pentru o colagenoză definită: lupus eritematos, sclerodermie, poliartrită reumatoidă sau dermatomiozită. Anticorpii antinucleari sunt în titru ridicat, dând aspect pătat în imunofluorescență indirectă.

Asocierea cu alte afecțiuni autoimune ca: pemfigus, pemfigoid bulos, pemfigoid cicatricial, dermatită herpetiformă, timom, myastenia gravis (poate urma LES), policondrită recidivantă ş.a. poate fi remarcată.

Alte manifestări asociate LES pot fi: ciroză biliară primitivă, purpură hiperglobulinemică, edem angioneurotic ereditar, amiloidoză, vasculite sistemice, leucemie, boala Hodgkin, anemie pernicioasă, purpură trombocitopenică trombotică, mielofibroză, lipodistrofie parțială, hipoparatiroidism ş.a.

1.6. Patofiziologia şi etiologia lupusului eritematos

Lupusul eritematos este o boală complexă şi de o mare variabilitate în care combinarea factorilor genetici, de mediu şi imunologici acționează concertant pentru producerea manifestărilor patologice.

Factorii genetici

Studiile familiale şi ale gemenilor mono şi dizigoți au confirmat rolul factorilor genetici. 10-12% din pacienții cu lupus eritematos au cel puțin un membru din familie care prezintă boala. Prezența concordanței la 60% din gemenii monozigoți este un alt argument pentru rolul eredității. Membrii sănătoşi din familiile bolnavilor cu lupus eritematos prezintă o incidență crescută a bolilor de colagen, ca şi a unor markeri biologici (hipergamaglobulinemie, factori antinucleari, anticorpi antiARN ş.a.).

Multiple gene pot juca un rol. Există evidență pentru asocierea preferențială cu anumite haplotipuri ale complexului major de histocompatibilitate, în special HLA-B8, HLA-DR2 şi HLA-DR3, la negri cu HLA-A1, ca şi asocierea cu deficiențe ereditare ale complementului sau IgA. Alelele TNF2 ale factorului de necroză tumorală alfa se întâlnesc mai frecvent.

Studiile experimentale pe şoarecele NZB, pe hibridul F1 (NZB-W) sau alte suşe de şoareci autoimuni, ca şi la câinii lupici au stabilit de asemenea importanța factorilor genetici.

Factorii hormonali

Lupusul eritematos sistemic se întâlneşte predominent la femei, la vârsta fertilității (15-45 ani). Incidența bolii este mai scăzută la bărbat. La pacienții de sex masculin perturbările hormonale sugerând un hipogonadism funcțional sunt frecvent prezente.

Sarcina

Femeia cu lupus eritematos poate rămâne însărcinată şi evoluția poate fi normală, dar un risc matern şi fetal poate fi remarcat în LES. Factorii de risc pentru mamă sunt creşterea activității lupusului, hipertensiune/ preeclampsie, sindrom de hemoliză, creştere a enzimelor hepatice şi scădere a plachetelor. Factorii de risc pentru făt sunt: avort, prematuritate, lupus eritematos neonatal (bloc cardiac congenital) şi mortalitate perinatală.

Factorii de mediu şi alți factori externi

- **Radiațiile ultraviolete**

Fotosensibilitatea este un simptom important în lupusul eritematos, în special în lupusul eritematos subacut şi acut cutanat. Expunerea la soare induce leziunile cutanate şi de asemenea poate cauza o exacerbare a bolii. Răspunsul anormal la UVB şi UVA este bine documentat. Efectele cele mai importante le au UVB (295-320 nm). Expunerea este urmată de denaturarea ADN-ului care devine antigenic. La aceasta se adaugă o deficiență genetic determinată a endonucleazei, care este capabilă în situație normală să restabilească structura modificată a ADN-ului.

Citokinele reglate de UV determină eliberarea sau translocarea antigenelor sechestrate şi efectele radicalilor liberi.

- **Rolul frigului** este remarcat atât în LES, cât şi în lupusul eritematos cronic cutanat ca factor de agravare. Crioglobulinele pot fi puse uneori în evidență în serul bolnavilor.
- **Rolul traumatismului (mecanic, termic, chimic, fototraumatismul)** este semnalat ca factor declanşant. Frecvența lupusului eritematos dezvoltat pe o leziune traumatică sau o dermatoză preexistentă este apreciată ca foarte variabilă.
- **Rolul agenților chimici** este discutat atât în declanşarea, cât şi în agravarea diverselor forme ale bolii.

Variați factori chimici din mediu sunt socotiți a fi potențiali inductori ai lupusului eritematos: uleiuri de gătit adulterate, siliciu, metale grele, tricloretilen, hidrazine (prezente în mase plastice, cauciuc, pesticide, ierbicide, textile, vopsele, anticorosive etc.), amine aromatice (prezente în vopsele şi coloranți pentru păr) şi alte chimicale.

O mare varietate de medicamente pot induce un sindrom care este similar cu lupusul eritematos: hidralazina, isoniazida, procainamida, clorpromazina, sulfonamidele, penicilina,clorpromazina, anticonvulsivantele, minociclina, metildopa, quinidina, β-blocantele, D-penicilamina, valproatul de sodiu, interferonul alfa, interleukina-2, gemfibrozilul, lovastatina, simvastatina, inhibitorii TNFα, estroprogestativele, hidroclorotiazida (declanşează un lupus subacut cutanat) ş.a.

Lupusul eritematos indus de medicamente prezintă debutul la o vârstă mai tardivă decât boala spontană, predominența feminină mai puțin marcată, este mai puțin sever. Semnele generale sunt de importanță variabilă. Prezintă manifestări articulare, pleuro-pulmonare şi/ sau pericardice şi mai rar atingeri cutanate, renale, neurologice. Anticorpii antinucleari serici sunt în titru ridicat, dar lipsesc obişnuit anticorpii antiADNds şi hipocomplementemia, anticorpii antihistonă sunt frecvent prezenți.

Evoluția este spre regresie spontană în câteva săptămâni sau luni de la oprirea medicamentului. Unii pacienți continuă să evolueze şi dezvoltă un LES veritabil.

- **Rolul factorilor infecțioşi**

Microscopia electronică a permis evidențierea în celulele endoteliale ale capilarelor renale în LES şi nefropatie, în celulele endoteliale ale vaselor dermice în toate formele de lupus eritematos, ca şi în muşchi, ganglioni limfatici, limfocitele infiltratului, PMN din sângele periferic, a unor incluzii tubulare intracitoplasmatice, care au fost socotite asemănătoare mixovirusurilor sau paramixovirusurilor. Aceste incluzii au însă o morfologie foarte puțin asemănătoare cu virusurile respective şi sunt intracitoplasmatice şi nu intranucleare aşa cum sunt incluziile virale. Natura acestor structuri nu a

fost lămurită, cu toate tehnicile morfologice, imunologice şi culturile de țesut folosite.

Studiul virusurilor „lente" şi mai ales al acelora care se pot transmite genetic a redeschis problema legăturii posibile între infecția virală şi autoimunitate. Sunt discutate în special retrovirusurile care se pot insera în genomul gazdei sub formă de „provirus" şi se pot transmite pe verticală odată cu genomul gazdei. De asemenea parvovirusurile ar putea fi implicate.

- **Factorii metabolici**

În lupusul eritematos există perturbări de metabolism diverse. Din acestea au reținut atenția în primul rând tulburările în metabolismul unor acizi aminați aromatici: fenilalanina şi tirozina. Ulterior s-au găsit perturbări şi ale altor aminoacizi: histidina, triptofanul, glutamina, hidroxiprolina etc.

S-a încercat de către autori japonezi (Nishimura ş.a.) să se aducă dovada intervenției fenilalaninei şi tirozinei în producerea lupusului eritematos printr-o probă de încărcare cu tirozină şi un regim alimentar privativ, studiile nefiind confirmate de alți autori.

- **Factorii imunologici**

O mare varietate de anomalii imunologice pot contribui la producerea de autoanticorpi: activarea policlonală a celulelor B, mimarea moleculară şi reactivitatea încrucişată a anticorpilor, scăderea toleranței celulelor T, ajutorul anormal al celulelor T în recunoaşterea antigenelor străine legate de antigene self, anomalii ale citokinelor (producție crescută de IL-1, IL-4, IL-6 şi interferon gama, scăderea secreției IL-2 şi expresiei receptorilor IL-2), scăderea răspunsului proliferativ al celulelor T la antigene sau mitogene, ceea ce pare paradoxal de când s-a demonstrat că limfocitele T helper au un rol crucial în patofiziologia LES murin şi uman, furnizând semnale de activare a limfocitelor B autoreactive.

Autoanticorpii pot induce atingerea țesuturilor în lupusul eritematos prin două mecanisme:

- anticorpii se pot lega direct de celule, rezultând o atingere tisulară mediată de tipul II de reacție imună (ex. distrugerea hematiilor, leucocitelor, plachetelor);
- anticorpii se pot lega de antigenele circulante cu formarea de complexe imune ducând la tipul III de reacție imună, cu atingerea tisulară (ex. leziunile tisulare din rinichi, piele, plămâni, seroase, posibil SNC).

Există de asemenea evidență că citokinele proinflamatorii (TNF, IL1β) joacă un rol important în patogenia LES. Markerii solubili ai activării celulelor T (ex. sIL2R) cresc în concentrație în timpul exacerbării majore a bolii. Expresia moleculei 1 de adeziune a celulelor vasculare (VCAM-1) este crescută în muşchii scheletici în lupusul eritematos asociat cu infiltrate perivasculare. Molecula 1 de adeziune intercelulară (ICAM-1) este crescută când aceste infiltrate sunt absente. Ambele tipuri de molecule de adeziune sunt găsite atât

pe celulele intravasculare cât şi extravasculare. Astfel în cursul LES sistemul imun este activat la diverse nivele. Această activare este probabil consecința modificărilor din structura ADN-ului.

Alterările sistemului de coagulare sunt de asemenea frecvente în LES şi rezultă tromboze arteriale şi venoase. Prezența anticorpilor antifosfolipidici este notată în aceste cazuri. De asemenea, plasma de la pacienții cu lupus eritematos creşte agregarea plachetelor. În concluzie, sistemul de coagulare este perturbat.

Calea comună finală a anomaliilor sistemului imun în lupusul eritematos este producerea de anticorpi care sunt reactivi cu antigenele self. Este demonstrat că toți indivizii produc nivele scăzute de anticorpi autoreactivi. Aceşti autoanticorpi „naturali" sunt uzual tip IgM şi se leagă de antigene cu aviditate joasă. Rolul acestor autoanticorpi naturali nu este clar, dar s-a sugerat că ei joacă un rol în clearance-ul normal al debriurilor celulare sau apără față de componenți ai agenților infecțioşi ca ADN-ul bacterian. În contrast cu aceşti autoanticorpi „naturali", autoanticorpii patogenici, ca cei din lupusul eritematos, sunt de tip IgG şi se leagă de antigene cu aviditate înaltă. Aceşti anticorpi au potențial patogenic crescut dată fiind capacitatea lor de a activa eficient complementul. Producerea de nivele crescute de autonticorpi patogenici IgG este factorul care determină atingerea celulară şi simptomatologia lupusului eritematos.

Lupusul eritematos poate fi considerat prototipul bolilor autoimune.

1.7. Tratamentul lupusului eritematos

Lupusul eritematos cronic cutanat

Tratamentul sistemic

- antimalaricele de sinteză: sunt cea mai benefică terapie sistemică.

  Din acest grup sunt: clorochinul sulfat (Nivaquine®, Aralen®), hidroxiclorochinul (Plaquenil®), amodiachinul (Flavoquine®) ş.a.

  Ele au acțiuni variabile: alterarea absorbției radiației ultraviolete (efect fotoprotector), efecte antiinflamatorii, efecte imunosupresive, legarea de compuşi biochimici ca nucleoproteinele, melanina, porfirinele, interferența cu fiziologia lisosomului etc.

  Dozele recomandate sunt: clorochin 200 mg x 2/ zi, 10 zile, apoi 200 mg/ zi, 6-12 luni; hidroxiclorochin 200 mg x 2/ zi (< 6,5 mg/ kg/ zi), 6 săptămâni, apoi 200 mg/ zi, 6-12 luni.

  Efectele secundare sunt: digestive (anorexie, grețuri, vărsături, gastralgii etc.), erupții cutanate (urticarie, purpură, leziuni lichenoide, eritrodermie), depigmentarea părului, sprâncenelor şi genelor, pigmentații cutanate, mucoase şi subunghiale, simptome neurologice (cefalee, amețeli, insomnie, iritabilitate, tremurături

etc.), simptome cardiace (depresia excitabilității şi conductibilității), perturbări oculare (keratopatie reversibilă, retinopatie nereversibilă), modificări hematologice (anemie, leucopenie), toxicitate hepatică etc.

Aproximativ 75% din pacienții cu lupus eritematos cronic cutanat răspund la antimalarice, dar recăderile sunt comune şi este frecvent necesară o terapie de durată. Urmărirea oftalmologică este necesară la intervale de 4-6 luni în cursul tratamentului.

- corticosteroizii sistemici sunt indicați pentru leziuni diseminate sau desfigurante, după eşecul terapiei cu antimalarice timp de 3 luni sau când antimalaricele sunt contraindicate. Au efecte antiinflamatorii, imunosupresive ş.a. Sunt recomandate în general doze joase (prednison < 1 mg/kg/zi sau doze echivalente din alți compuşi ca prednisolonul, metilprednisolonul, betametasonul etc.) Ei sunt eficienți, dar tratamentul trebuie să fie limitat din cauza efectelor secundare.
- thalidomida are proprietăți antiinflamatorii (scade mediatorii inflamației, în special TNF alfa şi ligandul Fas), imunosupresive şi fotoprotectoare (inhibă apoptoza keratinocitelor indusă de UVB). Creşte limfocitele T şi scade proteina C reactivă.

  Se recomandă ca tratamentul să fie început cu o doză scăzută de 50 mg seara, deşi unii autori administrează 100-300 mg. Doza este redusă după obținerea ameliorării la 50 mg, de 2-3 ori pe săptămână. Răspund la thalidomidă aproximativ 90% din pacienții care tolerează medicamentul.

  Toxicitatea asociată medicamentului include teratogenicitatea, neurotoxicitatea (neuropatie senzitivă), amețeli, cefalee, somnolență, amenoree, creştere în greutate. Sunt necesare precauții deosebite în prevenirea survenirii unei sarcini.

  Thalidomida este de asemenea asociată cu riscul pentru apariția trombozelor.

  Răspunsul la thalidomidă nu este durabil, fiind necesară o terapie de întreținere cu doze mici.
- retinoizii au efect favorabil în lupusul eritematos cronic cutanat, în special în caz de leziuni hiperkeratozice, palmo-plantare sau la pacienți care nu au răspuns la terapii anterioare mai puțin toxice. Acționează asupra diferențierii keratinocitelor şi au efect imunomodulator.

  Acitretinul (metabolit activ al etretinatului, cu timp de înjumătățire mult mai scurt) (Neotigason®) este preferat acum. Doza inițială de 50-75 mg/ zi este redusă în funcție de evoluție până la 10 mg/ zi, cu administrare de câteva săptămâni.

Efectele secundare sunt: teratogenicitatea (monitorizare pentru potențialul de survenire şi prevenirea sarcinii), hiperlipidemia, hepatotoxicitatea, depresia, pruritul, alopecia, uscăciunea mucoaselor.

- dapsona este recomandată în formele necicatriciale de lupus eritematos cronic cutanat şi în cazuri de intoleranță la antimalarice. Are efecte antiinflamatorii. Se administrează 100-150 mg/ zi, în asociere cu vitamina E, preparate de fier, cimetidină, pentru prevenirea efectelor secundare hematologice.

  Efectele secundare sunt methemoglobinemia, hemoliza şi agranulocitoza.

  Recidivele pot apare odată cu întreruperea tratamentului.
- clofazimina (Lamprène®), un colorant rhimophenazine are efecte antimicrobiene şi activitate antiinflamatorie. S-a dovedit a fi eficient în lupusul eritematos cronic discoid la 2/3 din pacienți. Se administrează în doză de 100 mg/ zi per os.

  Efectele secundare sunt o colorație oranj-roz a pielii, ihtioză, colorație oculară, enteropatie.
- alte medicamente rar folosite: sărurile de aur, sulfasalazina, fenitoina, azathioprina, interferonul alfa-2a ş.a.

  Efalizumabul, cu acțiune pe limfocitele T s-a dovedit a fi eficient în lupusul eritematos cronic cutanat rezistent la terapie.

Terapia topică

- corticosteroizii topici: corticosteroizii potenți şi superpotenți sunt eficienți (metilprednisolonul aceponat, mometasonul furoat, hidrocortizonul butirat, alclobetasolul, betametasonul dipropionat, fluticasonul propionat, fluocinonidul, halcinonidul, amcinonidul, clobetasolul dipropionat, halbetasolul propionat etc.).

  Aplicarea sub ocluzie a corticosteroizilor topici (pansament oclusiv plastic) creşte resorbția acestora. Pentru urechi şi nas se pot folosi mulaje acrilice pentru a realiza ocluzia. Pentru mucoasa bucală corticosteroidul poate fi încorporat într-o orabase aderentă pe mucoasă.

  Injectarea de corticosteroid (triamcinolon acetonid) în placă este eficientă în leziuni rezistente la terapie.

  Efectele secundare ale corticosteroizilor topici sunt: atrofie, telangiectazii, hipertrichoză ş.a.
- macrolidele imunosupresive:

  Imunomodulatorii macrolactam, inhibitori de calcineurină, tacrolimus şi pimecrolimus s-au dovedit promițători în terapia topică a lupusului eritematos.

- zăpada carbonică: aplicații de 10-15 secunde sunt ocazional de ajutor în cicatrizarea leziunilor.
- preparatele fotoprotectoare:

  Ecranele fotoprotectoare fizice sunt agenți care împrăştie şi reflectă radiațiile ultraviolete, aşa cum sunt oxidul de zinc şi dioxidul de titan. Ele sunt inerte, nu se descompun în timp şi nu cauzează dermatită de contact sau fotodermatită. Ele blochează atât UVB, cât şi UVA. Dar ele au un defect: lasă o uşoară bază de machiaj a pielii.

  Ecranele solare chimice absorb radiația ultravioletă printr-o reacție fotochimică. Ele blochează UVB şi UVA, dar variază în ceea ce priveşte gradul de protecție. Un factor de protecție solară (SPF) de 15 sau mai mare (maximum +50) este recomandat. Ele se prezintă sub formă de cremă, loțiune, gel.

  Ecranele chimice se degradează cu expunerea la soare fiind necesară reaplicarea la fiecare 2 ore (unele pot oferi o protecție pentru întreaga zi) şi au un risc uşor pentru a produce dermatită de contact şi fotodermatită.

  Din ecranele solare fizice sunt: Gama Orange Avène SPF 50+, 40+, 20+, 10+; Gama Albă Avène 50+; Photoderm Mineral SPF 50+; Uriage SPF 50+ lapte protector;

  Din ecranele solare chimice remarcăm: Eucerin SPF 15, 25, 50+; Anthelios XL SPF 50+, 20+; Photoderm Max SPF 50+; Photoderm Spot SPF 50+; Photoderm Kid SPF 50+; Photoderm AR; Photoderm AKN; Ivatherm 10B10A; Uriage SPF 50+ cremă;
- dermabraziunea şi laserul cu CO_2 sunt recomandate pentru ameliorarea estetică a cazurilor desfigurante.

Lupusul eritematos subacut cutanat

- antimalaricele sunt benefice la mulți pacienți;
- corticosteroizii sistemici în doze joase sunt de ajutor. Pulsurile cu metilprednisolon sunt indicate în cazuri severe;
- retinoizii sunt folosiți la pacienții care nu răspund la antimalarice;
- dapsona, sărurile de aur, thalidomida, imunosupresivele, plasmafereza sunt mai puțin comun folosite;
- corticosteroizii topici, compuşi puternici, sunt uzual necesari;
- ecranele solare şi măsurile de protecție solară sunt măsuri foarte importante.

Lupusul eritematos acut cutanat – lupusul eritematos sistemic

Terapia sistemică

- corticosteroizii rămân baza tratamentului în LES.

Corticosteroizii au efecte antiinflamatorii (inhibă producerea citokinelor proinflamatorii) foarte puternice şi efecte imunosupresive (inhibă răspunsurile imune mediate de celulele T).

Prednisonul este steroidul de ales, 0,5-1 mg/kg/zi. Odată ce boala apare a fi sub control doza poate fi redusă gradual până la o doză de întreținere de aproximativ 15 mg/ zi sau în administrare discontinuă la 2 zile. Nivelul seric al fracțiunii C3, ca şi titrul anticorpilor antiADNds sunt folosite pentru controlul dozării corticosteroidului.

Metilprednisolonul în pulse-terapie (1000 mg/zi, 3 zile) urmat de prednisolon oral 0,5-1 mg/kg corp/ zi este eficient în nefrita lupică.

Efectele secundare sunt reprezentate de diabet cortizonic, retenție hidrosalină, HTA, intoleranță digestivă, risc infecțios, osteoporoză, osteonecroză, tulburări psihice, atrofie corticosuprarenală, cataractă etc.

- citostaticele imunosupresive au acțiune pe celulele implicate în răspunsul imun hiperactiv.

  Din compuşii utilizați fac parte azathioprina (Imuran®), 1-3 mg/kg/zi per os, ciclofosfamida (Cytoxan®), 1-4 mg/kg/zi oral sau 0,5-1 g/m^2 în perfuzie în bolus la 30-90 zile, chlorambucilul (Leukeran®), metotrexatul. Pot fi asociați corticoterapiei sistemice (cu scădere mai rapidă a dozelor), sau ca terapie singulară sau asocieri de imunosupresive, în special în cazuri severe de lupus eritematos sistemic. Rezultatele obținute sunt variabile.

  Efectele secundare sunt hematologice, favorizarea infecțiilor, intoleranță digestivă, toxicitate hepatică (metotrexatul, azathioprina), cistită hemoragică (ciclofosfamida), dezvoltarea de neoplazii, sterilitate etc.

- ciclosporina A este un imunosupresiv care inhibă activarea limfocitelor CD4+.

  Poate fi asociată sau nu corticoterapiei. Se administrează oral 3,5-5 mg/kg/zi sau intravenos.

  Are acțiune bună pe atingerile articulare, hematologice, renale, în paniculită.

  Efectele secundare sunt hipertensiunea, toxicitatea renală, intoleranța digestivă, toxicitatea hepatică, neurologică, hipertrichoza ş.a.

- micofenolatul mofetil este un imunosupresiv care inhibă limfocitele T şi B şi răspunsurile mediate celular.

  Se administrează oral, în doză medie de 2 g/ zi.

  Este indicat în lupusul eritematos sistemic intolerant sau rezistent la alți agenți imunosupresivi, cu activitate a bolii necontrolată şi accentuarea atingerii renale. Are acțiune asupra

nefritei lupice, mielitei, vasculitei, atingerii cutanate, complicațiilor hematologice, pulmonare, asupra activității bolii.

Efectul secundar, rar remarcat la 2g/ zi este diareea.

- antimalaricele de sinteză (hidroxiclochinul, clorochinul), cu acțiune fotoprotectoare, antiinflamatorie, imunosupresivă ş.a. au indicații în LE acut cutanat, în asociere cu corticoterapia sau ca medicație singulară (forme uşoare). Influențează erupția cutanată, artrita, leziunile bucale.

  Efectele secundare sunt prezentate anterior.
- antiinflamatoarele nesteroidiene reduc simptomele datorate inflamației (articulare, musculare, pleurale etc.) febra, starea de astenie.

  Compuşii utilizați sunt salicilații (aspirina), ibuprofenul, diclofenacul, aceclofenacul (Aflamil®), piroxicamii etc.

  Efectele secundare sunt gastrointestinale.
- talidomida scade mediatorii inflamației, inhibă apoptoza keratinocitelor indusă de UVB, are efecte imunosupresive.
- imunoglobulinele pentru uz intravenos (1 g/kg/zi, 2 zile consecutiv pe lună), plasmafereza, retinoizii, sulfonele, sulfasalazina, antiestrogeni (tamoxifen) etc. pot fi folosite.
- agenții biologici
  - antiTNF alfa (infliximab, adalimumab, etanercept) s-au dovedit eficienți în lupusul eritematos cutanat, dar pe de altă parte au fost asociați cu dezvoltarea lupusului eritematos indus (lupus eritematos sistemic, lupus eritematos subacut cutanat).
  - antilimfocite T (efalizumab, alefacept) au fost încercați, dar eficiența nu a fost dovedită.
  - rituximabul, anticorp monoclonal antiCD20, a fost de asemenea folosit în tratamentul LES.
  - interferonul alfa2A are efecte bune în LES, dar apar fenomene toxice şi remisiunile de durată sunt rar obținute.
  - anticorpii monoclonali anti IL-10, antilimfocite, antitimocite sunt alte terapii propuse.

Tratamentul topic

- corticosteroizii topici sunt adjuvanți ai terapiei sistemice;
- fotoprotectoarele topice sunt de asemenea recomandate;
- imunomodulatoarele topice (pimecrolimus, tacrolimus) pot fi asociate terapiei sistemice;
- ultravioletele A1 (340-400 nm) pot fi folosite;
- fotofereza.

La terapia de bază a bolii autoimune se asociază diversele tratamente simptomatice pentru diverse atingeri sistemice.

În cazurile acute şi în timpul exacerbărilor severe, repausul la pat este necesar. Trebuie să fie înlăturate expunerea la soare, stres-ul, efortul fizic, infecțiile, unele medicamente, sarcina (contracepție cu micropilule estroprogestative, acetat de clormadinon sau acetat de ciproteron).

1.8. Evoluție şi prognostic

Lupusul eritematos cronic cutanat are o evoluție îndelungată marcată prin perioade de exacerbare a leziunilor, legate de factori favorizanți (în special expunerea la soare). Rămâne însă o formă pur cutanată de boală în marea majoritate a cazurilor (doar 5% din pacienți pot evolua spre o formă sistemică, în special în cazul leziunilor diseminate). Prognosticul vital este bun, dar prognosticul estetic este influențat de evoluția spre cicatrici uneori importante (în special în forma discoidă).

Lupusul eritematos subacut cutanat evoluează cel mai adesea cu atingeri sistemice uşoare, doar în 10% din cazuri atingerile sistemice fiind severe, prognosticul vital fiind atunci rezervat.

Lupusul eritematos acut cutanat este cel mai adesea o formă sistemică de boală, prognosticul vital fiind adesea rezervat.

2. Sclerodermiile

2.1. Definiție

Sclerodermiile sunt manifestări autoimune ale țesutului conjunctiv, de etiologie neprecizată, caracterizate prin fibroză marcată a pielii.

2.2. Clasificare

Clasificarea sclerodermiilor face o distincție clară între formele localizate şi formele sistemice.

În sclerodermiile localizate leziunile sunt uzual limitate la piele, țesut celular subcutanat, muşchi şi câteodată la oasele din zona atinsă, lipsind fenomenele Raynaud, artrita şi alte simptome sistemice. În formele sistemice modificările caracteristice vasculare, inflamatorii şi fibrotice pot afecta în afară de piele diverse organe, incluzând tractul digestiv, plămânii, rinichii, inima ş.a.

2.3. Manifestările clinice

Sclerodermia localizată (morfee)

Tuffanelli şi Winkelmann clasifică sclerodermia localizată în trei forme: morfee, sclerodermie liniară şi morfee generalizată.

Morfeea în placă este de două ori mai frecventă la femeie. Poate apare în copilărie sau la vârsta adultului.

Debutul este cu o placă eritematoasă, purpurică sau violacee, uneori brună, edematoasă, care poate atinge câțiva centimetri în diametru. După câteva săptămâni sau luni centrul devine alb-sidefiu sau galben-ceros, uneori

albăstrui, iar periferia se constituie într-un inel violaceu de lățime diferită (liliac ring), care reprezintă zona evolutivă, de extensie. Suprafața plăcii este netedă şi lucioasă, iar induraţia centrală este lemnoasă, tegumentul neputând fi pliat, placa aderând mai mult sau mai puțin de planurile profunde.

Leziunea poate fi rotundă, ovalară, patrulateră sau neregulată. Poate fi unică, dar uzual sunt plăci multiple, dar limitate ca număr, bilaterale dar asimetrice. Se pot localiza în zonele cele mai diverse (trunchi, membre, față, organe genitale, pielea capului). Pe mucoasa bucală îmbracă un aspect de leucokeratoză.

Perii sunt absenți pe suprafața plăcii, uneori pot fi telangiectazii, bule, pete brune. Secrețiile sunt diminuate, poate fi hipoestezie.

Evoluția morfeei în plăci este cel mai adesea spre regresiune spontană, în 3-5 ani, cu persistența de cicatrici atrofice, albe sau pete pigmentare, telangiectazii sau fără sechele. Unele plăci pot persista indefinit, iar ulcerarea este excepțională.

Morfeea în picături (gutată, punctată): debutul este similar, cu macule eritemato-violacei, edematoase dar mici şi numeroase, rotunjite, atingând pieptul, ceafa, umerii, spatele superior, abdomenul. În evoluție ele devin plane sau uşor deprimate, alb-strălucitoare, porțelanice, sidefii sau alb-calcare, înconjurate uneori de un lizereu violaceu. Nu prezintă o induraţie importantă. Evoluează spre regresiune spontană.

Morfeea subcutanată care prezintă leziuni profunde, care evoluează rapid spre induraţie, ca şi morfeea nodulară (cheloidă) sunt rar întâlnite.

Sclerodermia liniară: o bandă gălbuie, indurată, uzual unilaterală este prezentă, având 20-50 mm lățime şi lungime variabilă. Inelul violaceu este mai mult sau mai puțin complet. Muşchii subiacenți sau chiar oasele pot fi atinse.

Leziunile sunt dispuse în lungul unui membru, mai frecvent pe gambă decât pe braț sau în jurul trunchiului (torace, abdomen). Atingerea unui membru superior şi inferior este uzual homolaterală. Rar prezintă o distribuție pe jumătate a corpului (hemiplegică) sau inelară, încercuind un membru şi putând duce la elefantiazis subiacent sau amputație spontană. Poate fi asociată cu spina bifida occulta sau melorheostosis.

Sclerodermia fronto-parietală „în lovitură de sabie”: debutul este cu contractura şi induraţia pielii în zona afectată. Se dezvoltă o bandă albă ca fildeşul, indurată, barând vertical fruntea (median sau lateral) şi partea anterioară a scalpului, unde produce alopecie. În evoluție, o extensie spre hemifaciesul corespunzător (obraz, nas, buza superioară, cavitatea bucală), ca şi spre gât este posibilă. Atrofia părții corespunzătoare a feței poate fi întâlnită, ca şi hemiatrofia limbii şi perturbarea implantării dinților. Oasele craniene pot fi interesate, ca şi ochiul.

Morfeea generalizată: debutează prin plăci asemănătoare acelora din morfeea în plăci, uzual mai mari, care se întind pe suprafețe extinse, ocupând toracele, sânii, abdomenul, fesele, coapsele. Pot fi de asemenea interesate

braţele, mâinile (asemănător fazei edematoase din sclerodermia sistemică), gambele, faţa, scalpul, rar atingerea fiind generalizată. Pigmentaţia este comună, ca şi atrofiile musculare. Pot apare bule, keratoze, calcinoză, ocazional fenomen Raynaud, migrenă, crize epileptoide.

Evoluţia morfeei generalizate, ca şi a celorlalte forme, este bună, boala devenind cel mai adesea inactivă în 3-5 ani, lăsând o pigmentaţie şi o uşoară atrofie.

Morfeea buloasă, izolată de unii autori ca o entitate aparte, asociază la plăcile tipice bule profunde, cu lichid sub tensiune, determinate de blocajul limfatic.

Morfeea pansclerotică a copilului (morphoea profunda) a fost descrisă de Diaz-Perez ş.a. şi este caracterizată prin scleroza dermului, hipodermului, fasciei, muşchilor şi posibil atingerea oaselor şi limitarea mişcărilor articulare. Simptomatologia dureroasă asociată este secundară afectării nervilor periferici.

Asocierea sclerodermiei localizate cu lichenul scleros sau hemiatrofia facială (sindromul Romberg-Parry) pot fi remarcate. Evoluţia spre sclerodermie sistemică a morfeei generalizate este rar semnalată.

Sclerodermia sistemică

Sclerodermia sistemică este subdivizată în două variante distincte după extinderea atingerii cutanate: limitată cutanată şi difuză cutanată.

Sclerodermia sistemică limitată (acroscleroza): debutul este cu manifestări de tipul fenomenului Raynaud şi telangiectazii cu ani înainte de a se dezvolta indurația pielii degetelor (sclerodactilia).

Scleroza pielii şi aderenţa de structurile profunde afectează mai frecvent mâinile şi faţa.

Degetele şi mâinile sunt iniţial eritematoase şi edematoase. Apoi degetele devin indurate, imobile şi unghiile se încurbează pe falangele atrofiate. În timp întreaga parte distală a degetului se atrofiază, unghiile devin foarte mici şi pot să dispară Degetele iau poziţia în semiflexie, fiind imobile şi cu funcţionalitatea diminuată. Pot apare mici ulceraţii trofice pe pulpa degetelor şi pe articulaţii (ca „muşcături de şobolan”). Modificări mai puţin severe sunt la picioare.

Fenomenul Raynaud este caracterizat prin modificări trifazice ale culorii degetelor rezultând din ischemia episodică provocată de expunerea la frig sau de stresul emoţional. Vasospasmul digital paroxistic determină paloarea unuia sau mai multor degete, care poate fi urmată de cianoză şi după reîncălzire, de hipertermie. Furnicăturile şi durerea acompaniază aceste modificări.

Fenomenul Raynaud este rezultatul vasospasmului în vasele structural anormale, fiind afectate arteriolele şi capilarele dermice, dar de asemenea artere mici musculare (arterele digitale).

La unii pacienți fenomenul Raynaud poate afecta vârful nasului, lobulul urechii sau limba. Ischemia digitală cu necroză poate produce ulcerații care se vindecă cu cicatrici punctiforme sau când este mai severă poate rezulta o gangrenă francă a părții distale a degetului.

Atingerea feței este caracteristică, cu pielea palidă, lucioasă, indurată şi aderentă de planurile profunde, cu telangiectazii pe pomeți, fără pliuri, nasul mic, efilat, buzele subțiate, înconjurate de pliuri radiare, deschiderea gurii diminuată (microstomie). Rebordul pleoapelor este lucios, fără gene, orbitele sunt scobite, încercănate. Aspectul este încremenit, ca o mască, sau o statuie şi inexpresiv, ca o icoană bizantină.

Atingerile extracutanate sunt mai tardive, cu evoluție lentă.

Sindromul CREST (Thibierge-Weissenbach): este de asemenea o formă limitată de sclerodermie sistemică care asociază calcinoză, fenomen Raynaud, atingere esofagiană, sclerodactilie şi telangiectazii. Pacienții dezvoltă o hiperpigmentare, în special pe zonele expuse la soare.

Calcificările țesuturilor moi ating de preferință mâinile (partea palmară a falangelor distale, periarticular), pot fi în jurul crestelor iliace, genunchilor, coatelor, în lungul coloanei (între vertebre), pe dosul picioarelor. Apar ca mici noduli subepidermici, dar şi ca mase voluminoase subcutanate, dure. Ulcerarea nodulilor superficiali lasă să se scurgă o substanță cretoasă. Adesea sunt asimptomatice, depistate prin radiografie sau scintigrafie.

Sclerodermia sistemică difuză

Debutul atingerii cutanate este caracterizat prin dezvoltarea bruscă a edemului mâinilor, frecvent cu debutul concomitent al fenomenului Raynaud, dar modificările fibrotice apar proximal față de coate şi genunchi. Fața, gâtul şi trunchiul sunt atinse.

Faza edematoasă poate dura mai multe luni în forma difuză de sclerodermie sistemică, dar odată instalată fibroza, se formează o veritabilă cuirasă invalidantă la nivelul gâtului şi trunchiului. Atingerile viscerale apar precoce şi au evoluție rapidă.

Atingerile sistemice din sclerodermii

Atingerea digestivă: deşi esofagul este cea mai comună localizare a atingerii, alte porțiuni al tractului gastrointestinal pot fi de asemenea nu infrecvent atinse.

Manifestările de la nivelul cavității orale includ microstomia, buzele subțiate, mucoasa bucală la început edematoasă, apoi palidă, atrofică, telangiectazii, scurtarea frâului lingual, cu limitarea mişcării anterioare a limbii, retractarea gingiilor prin fibrozarea ligamentului alveolodentar şi resorbție alveolară, ducând la căderea precoce a dinților.

Atingerea esofagiană este întâlnită în 60-80% din cazuri, fiind precoce în forma difuză de boală. Disfagia joasă este simptomul cel mai obişnuit, rar permanentă, mai adesea intermitentă şi moderată, fiind legată de afectarea a

2/3 distale a esofagului. Evaluarea funcţiei esofagiene este realizată cel mai bine prin esofagograma cinefluoroscopică care relevă diminuarea sau chiar absenţa peristalticii în două treimi joase ale esofagului. Dilatarea esofagului şi incompetenţa sfincterului esofagian inferior sunt de asemenea frecvent notate. Alte metode de evaluare sunt manometria esofagiană şi tranzitul esofagian cu technetium^{99m} (metodă radionucleară neinvazivă foarte sensibilă). Complicaţiile comune ale refluxului esofagian cronic includ esofagita de reflux (uneori precoce) şi strictura esofagiană distală. Disfagia poate rezulta fie din dismotilitate, fie din strictură. Metaplazia Barrett şi mai rar adenocarcinomul pot fi întâlnite.

Atingerea intestinului subţire produce mai rar simptome: balonare abdominală, crampe şi diaree intermitentă sau cronică (rezultă din malabsorbţia datorată hipomotilităţii şi dezvoltării bacteriilor). Pseudoobstrucţia prin atonie, volvulusul şi perforaţia sunt mai puţin frecvent cauze pentru durerea abdominală severă.

Atingerea colonului determină rar simptome cum ar fi constipaţia, pseudoobstrucţia. Investigaţia cu sulfat de bariu sau colonoscopia demonstrează frecvent prezenţa de diverticuli care se dezvoltă în lungul marginii antimezenterice a colonului transvers şi descendent, ca un rezultat al atrofiei tunicii musculare.

Fibroza hepatică şi a tractului biliar sunt rar descrise. Ciroza biliară primitivă poate fi întâlnită în asociere cu boala de lungă durată.

Atingerea pulmonară: este pe locul al doilea, după afectarea esofagiană, în ceea ce priveşte frecvenţa, fiind întâlnită la majoritatea pacienţilor.

Fibroza interstiţială pulmonară este cea mai comună manifestare. Dispneea de repaus şi tusea sunt simptome frecvente, care cresc ca intensitate pe măsură ce boala progresează. Examenul fizic relevă raluri uscate la baza pulmonilor. Clubbing-ul este rar observat. În caz de boală avansată, evoluţia este spre cord pulmonar.

Radiografia toracică poate fi normală la începutul bolii, apoi pot fi remarcate imagini fine reticulare la baze şi mai târziu aspecte nodulare, în contrast cu claritatea vârfurilor pulmonare. Un aspect chistic, în „fagure de miere" este caracteristic în stadiul avansat al atingerii.

Computer tomografia pe secţiuni fine, cu rezoluţie înaltă, poate releva unele anomalii interstiţiale la mulţi pacienţi în stadiul precoce.

Testele funcţionale pulmonare evidenţiază un aspect restrictiv în cazurile cu fibroză interstiţială stabilită.

Hipertensiunea pulmonară este a doua ca frecvenţă din manifestări. Obişnuit este produsă de fibroza interstiţială avansată sau atingerea cardiacă, dar de asemenea se poate dezvolta în absenţa acestora, ca rezultat al vasculopatiei progresive subiacente, asemănătoare fenomenului Raynaud.

Simptomul tipic este dispneea de efort. Examenul fizic relevă murmur vezicular normal uneori o accentuare a zgomotului II al inimii. Radiografiile toracice evidenţiază uzual câmpuri pulmonare clare şi lărgirea arterelor pulmonare. Electrocardiograma, cu prezenţa deviaţiei la stânga a axei QRS, mărirea ventricolului drept sau „P pulmonar" poate sugera hipertensiunea pulmonară. Testele funcţionale pulmonare relevă cel mai adesea o descreştere marcată izolată a difuziunii pulmonare a oxidului de carbon (DLCO). Echocardiograma poate detecta modificări sugestive pentru hipertensiunea pulmonară în fază precoce. Cateterismul cardiac drept rămâne metoda definitivă de confirmare a diagnosticului.

Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare este un semn de pronostic rău, pacienţii prezentând evoluţia spre exitus în 2 ani.

Alte complicaţii respiratorii sunt: exudatele pleurale, fibroza pleurei, pneumonita de aspiraţie (o complicaţie a refluxului gastroesofagian şi a dismotilităţii esofagiene), pneumotoraxul spontan (prin ruptura unui pneumatocel), neoplasmele pulmonare (carcinomul bronhoalveolar, adenocarcinomul, carcinomul scuamocelular).

Atingerea renală

Manifestările pot include hipertensiunea, proteinuria şi azotemia. Insuficienţa renală poate fi de asemenea observată fără hipertensiune. Semnele asociate includ hiper-reninemia şi anemia hemolitică microangiopatică.

Boala renală este asociată cu un prognostic mai rău decât atingerea altor organe, dar folosirea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei cum ar fi captoprilul, a redus mortalitatea şi incidenţa insuficienţei renale.

Atingerea cardiacă

Manifestările sunt: pericardita, aritmiile, anomaliile de conducere, insuficienţa cardiacă congestivă.

Evaluările electrocardiografice pot fi normale sau pot releva anomaliile menţionate.

Atingerea cardiacă produce dispnee, palpitaţii şi alte simptome de insuficienţă cardiacă congestivă.

Atingerile vaselor mari de tipul unei panarterite este confirmată histologic (hiperplazie intimală, cu depozite de glicozaminoglicani în media vaselor).

Atingerea musculară este frecventă, fiind cel mai adesea primitivă decât secundară progresiei sclerozei cutanate. Poate îmbrăca aspectul unei miopatii simple, cu afectare a musculaturii proximale, mai rar al unei miozite inflamatorii, cu tablou de polimiozită. Cercetarea enzimelor musculare serice, electromiograma şi biopsia musculară sunt necesare pentru stabilirea diagnosticului.

Afectarea osteo-articulară este reprezentată de osteoliză (oasele mâinii, piciorului, radius, claviculă, cap femural, coaste, maxilar), osteoporoză, osteoscleroză, osteonecroză, artrită, atingeri tendinoase etc.

Alte afectări sistemice (oculare, endocrine, neurologice etc.) sunt rar semnalate.

Sclerodermia sistemică poate fi asociată cu Sindrom Sjögren, tiroidită Hashimoto, dermatomiozită.

2.4. Diagnostic diferențial

Sclerodermia localizată: lichen sclerosus, lupus eritematos, paniculite, scleredem, vitiligo ş.a.

Sclerodermia sistemică: scleredem, scleromixedem, fasciită cu eosinofile, boala grefă-contra gazdă cronică, porfiria cutanată tardivă, fenilcetonuria, sindromul carcinoid, progeria, sindromul Werner, boala după injecții de silicon sau parafină în piele, distrofia fascială congenitală (o induraţie ca de piatră a pielii şi țesuturilor profunde ale feselor, coapselor şi gambelor, cu limitarea mişcărilor şi contractura membrelor).

Manifestări sclerodermiforme pot fi produse prin expunerea ocupațională la clorură de polivinil, răşini epoxy, siliciu, stimuli vibratori. Unele chimicale ca clorura de polivinil, izoniazida, pentazocina, bleomicina, vitamina K, uleiul denaturat, triptofanul, nitrofurantoinul ş.a. pot de asemenea să inducă fibroză.

2.5. Modificări de laborator în sclerodermie

- VSH-ul este crescut în boala sistemică;
- gamaglobulinele serice sunt crescute în toate formele clinice;
- modificările imunobiologice includ:
  - prezența autoanticorpilor serici dirijați față de antigene nucleare, subnucleare, citoplasmatice ş.a.:
    - antinucleari (aspect pătat, nucleolar, în imunofluorescență indirectă) prezenți în 95% din cazuri în sclerodermia sistemică şi în 45-65% în sclerodermia localizată.

      Anticorpii antinucleolari sunt considerați mai specifici (antiARN polimerază T şi antifibrillarin). Anticorpii antiARN polimerază T produc un aspect nucleolar punctat şi sunt văzuți la pacienții cu formă difuză mai severă. Aspectul nucleolar omogen este datorat anticorpilor PM-Scl la pacienții cu polimiozită-sclerodermie.
    - anticorpii anticentromer (anticromatină centromerică) dau un aspect pătat şi sunt sensibili şi specifici pentru sindromul CREST (57-96% din cazuri), în acroscleroză fiind prezenți în 4-18% din cazuri, iar în morfee în 5% din cazuri.
    - antitopoizomeraza I (anti Scl 70 – proteină nucleară nonhistonică) sunt specifici pentru boala difuză cu risc înalt de

fibroză pulmonară, dar prezenți doar în 20% din cazuri. Sunt absenți în sclerodermia localizată;
- antiADN denaturat, pot fi detectați în sclerodermia localizată;
- anticentriol, natural întâlniți excepțional de rar la om, pot fi dirijați față de centriolul alterat. Sunt prezenți în acroscleroză, sindrom CREST, sclerodermie difuză;
- antiRo (SS-A), sunt uneori detectați în sclerodermia sistemică;
- antihistonă, pot fi detectați în sclerodermia sistemică;
- antifosfolipidici, sunt uneori prezenți în sclerodermia sistemică;
- antiJo-1, specifici în polimiozită, sunt uneori evidențiați în sclerodermia sistemică;

- antimitocondrie, antimuşchi neted, anticelule endoteliale (AECA), antimiozină, anticolagen, angiotropici, pot fi uneori detectați în toate formele bolii;
- antiANCA, uneori prezenți în ser;
- antioxiddismutaza Cu/Zn, prezenți în sclerodermia localizată.

- alte anomalii imunologice:
  - prezența factorului reumatoid seric;
  - complexele imune circulante crescute în ser;
  - creşterea nivelului unor citochine în ser: TNF, IL-2, IL-4, IL-6, IL-13, în sclerodermia sistemică şi localizată;
  - creşterea nivelului seric al ICAM-1 şi VCAM-1 solubile, ca şi a receptorului solubil al ICAM-1, în toate formele bolii, fiind indicatori ai activării imune;
  - creşterea selectinei E serice, în sclerodermia sistemică;
  - expresia crescută a factorului de creştere transformat β (TGF β), inductor al factorului de creştere al țesutului conjunctiv (CTGF), legarea de integrine şi promovarea răspunsului fibrotic;
  - scăderea limfocitelor T în sângele periferic (CD4+ în special), descreşterea activității natural killer;
  - depozite de imunoglobuline şi complement la joncțiunea dermo-epidermică, în faza inițială.
- modificările histologice: în faza inițială este un infiltrat limfocitar perivascular, compus în special din celule T helper. Epidermul este normal, dermul este îngroşat prin creşterea proteoglicanilor şi colagenului. În faza târzie, infiltratul inflamator poate fi minimal, epidermul este atrofic, unitățile pilosebacei sunt absente, glandele ecrine şi ducturile sunt compresate de colagenul care le înconjoară. Benzi compacte de colagen se extind de la dermul papilar la hipoderm.

2.6. Etiologie şi patofiziologie

Etiologia şi patofiziologia sclerodermiilor nu sunt complet elucidate.

Din factorii luați în considerație în producerea bolii sunt: factorii genetici (incidența familială, asocierea cu anumite haplotipuri HLA, diferită însă în

funcție de zona geografică, evidențierea unor markeri biologici pentru o afecțiune autoimună a țesutului conjunctiv la membrii sănătoşi din familia bolnavului etc.), factorii de mediu (substanțe chimice, radiații ionizante, hipertermie, vibrații cronice, factori infecțioşi etc.).

Din substanțele chimice care au fost incriminate în inducerea unei patologii similare sclerodermiei sunt: clorura de vinil, solvenții organici (benzen, toluen, tricloretilen, hexacloretan ş.a.), răşini epoxidice, silicați, silicon, pesticide, ierbicide, ulei adulterat, medicamente (bleomicină, pentazocină, izoniazidă, L-triptofan, valproat de sodiu ş.a.).

Factorii infecțioşi presupuşi în producerea bolii sunt reprezentați de agenții virali, bacterieni ş.a.

Infecția cu spirochete ca *Borrelia burgdorferi* sau alte specii *afzelii*, *garinii*, a putut fi demonstrată în unele cazuri de morfee, prin detectarea anticorpilor serici specifici, izolarea spirochetelor în cultură sau evidențierea pe secțiuni histologice. Spirochetele pot induce o eliberare persistentă de IL-1 din celulele mononucleare, responsabilă de proliferarea fibroblaştilor.

Teoriile privind patofiziologia sclerodermiei se centrează pe atingerea vasculară primară, mecanismul autoimun, microchimerism (cu producerea de reacții fetale antimaterne de tip grefă-contra gazdă), perturbări în metabolismul triptofanului ş.a.

2.7. Tratamentul sclerodermiilor

În toate formele de sclerodermie tratamentul este nesatisfăcător, dar vindecarea spontană este posibilă în formele localizate în 3-5 ani.

Tratamentul include: terapia medicamentoasă, fizioterapia, procedeele chirurgicale, măsurile igieno-protectoare, fiind individualizat şi stabilit în funcție de gradul atingerii cutanate, de prezența sau absența atingerilor sistemice, vizând limitarea/ încetinirea progresiei afecțiunii şi tratamentul simptomatic. Prognosticul şi rata supraviețuirii au crescut în ultimii 20 ani, în special printr-un management mai bun al atingerilor sistemice (în particular renale) din sclerodermie. În acelaşi timp medicația vasodilatatoare asigură un suport important pentru tratamentul simptomatic.

Din medicațiile utilizate în sclerodermie remarcăm:

Medicația antifibroasă

- D-penicilamina interferează cu formarea şi legarea colagenului având şi acțiune imunosupresivă.

Terapia cu D-penicilamină este inițiată cu 250 mg/zi şi este crescută încet, în mai multe luni, la o doză totală de 1-1,5 g. Este necesar să fie continuată timp de ani.

Efectele secundare sunt gastrointestinale, renale (sindrom nefritic), febră, supresia măduvei osoase, rash-uri cutanate, dezvoltarea lupusului eritematos sistemic sau pemfigusului vulgar etc.

D-penicilamina poate fi eficientă în sclerodermia sistemică şi în cazuri severe de boală localizată.

- Colchicinele inhibă acumularea de colagen prin blocarea transformării procolagenului în colagen, prin interferarea în transportul acestuia în reţeaua de microtubuli celulari şi stimularea producerii de colagenază.

Colchicina 1 mg/zi oral, pentru perioade prelungite, pare să aibă efecte în împiedicarea progresiei bolii.

Efectele secundare după luni sau ani de tratament sunt leucopenia, anemia, miopatia, alopecia etc.

- Paraaminobenzoatul de potasiu (POTABA) inhibă producerea de glicozaminoglicani dar nu are efect asupra sintezei de colagen. Doza zilnică este 12-18 g sau mai mult, oral, dar efectul secundar comun este intoleranţa gastrică. În unele studii a fost raportată o înmuiere a pielii, uşoară, moderată sau marcată. De asemenea acest tratament a fost asociat cu o supravieţuire mai mare pentru pacienţii adecvat trataţi.
- Pentoxifilina, un analog al metilxantinei, inhibă proliferarea fibroblastelor şi producerea de colagen, glicozaminoglicani şi fibronectină. De asemenea stimulează activitatea colagenazei.

Pentoxifilina este recomandată la adult 400 mg de 3 ori pe zi oral în timpul meselor. Pentoxifilina retard (Pentoxi Retard®, comprimate cu eliberare prelungită) se administrează 1200 mg/zi, în doză unică, scăzându-se apoi la 800 mg/zi.

Efectele secundare sunt gastrointestinale (dispepsie, greţuri şi/sau vărsături), nervoase (ameţeli, cefalee etc.), cardiovasculare (dureri toracice, aritmie, hipotensiune), hematologice (leucopenie, trombocitopenie, anemie), hepatită, urticarie, angioedem ş.a. Folosirea de tablete cu eliberare susţinută minimalizează efectele secundare.

- Extractele din mixturi de uleiuri din soia şi avocado (Piasclédine®) cresc solubilitatea colagenului din piele.

Fracţiunile lipidice din avocado influenţează numai solubilitatea colagenului, dar nu conţinutul total în colagen, cuplată cu inhibiţia activităţii lizinoxidazei. Aceste lipide îşi exercită efectele lor numai pe legăturile încrucişate şi nu pe sinteza colagenului sau degradarea acestuia.

Uleiurile insaponificabile din soia au un efect sinergistic când sunt asociate cu uleiurile din avocado.

Piasclédine® oral, 300 mg/zi, produce o înmuiere a pielii şi o ameliorare a atingerii digestive. Este foarte bine tolerat.

- Corticosteroizii sunt inhibitori ai biosintezei colagenului şi glicozaminoglicanilor substanţei fundamentale, împreună cu efectele antiinflamatorii şi imunosupresive.

Corticosteroizii sistemic, în doze moderate au o acțiune moderată sau uşoară pe fibroză în boala sistemică. Compuşii intralezionali sau topici sunt indicați în sclerodermia localizată.

- Interferonul gama are efecte asupra fibrozei pulmonare în sclerodermia sistemică şi în reducerea fibrozei cutanate.
- Imiquimod-ul topic 5%, cu acțiune asupra TGF-β are efect benefic în sclerodermia localizată, fiind o alternativă mult mai sigură decât corticosteroizii topici, din punct de vedere al efectelor secundare. Inducerea de către acesta a sintezei citokinelor Th1 poate opri evoluția sau poate duce la rezoluția fibrozei dermice în patofiziologie fiind implicați factori profibrotici ca TGF-β sau CTGF.
- Alte medicamente antifibrotice: vitamina E, glutamina, L-dopa, hidralazina, difenilhidantoina, halofunginul topic ş.a. cu rezultate variabile.

Medicația vasoactivă

- xantinolnicotinatul, pentoxifilina, griseofulvina, au fost de mult utilizate pentru efectele vasodilatatoare.
- blocantele canalelor de calciu (nifedipina, amlodipina, felodipina, isradipina, nicardipina) sunt utile în tratamentul fenomenului Raynaud, în special nifedipina.
- inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (captoprilul, fosinoprilul) sunt utili în managementul atingerii renale din cadrul sclerodermiei sistemice.
- antagoniştii receptorilor angiotensinei II, ca ibesartanul pot fi încercați.
- prostaglandinele PGE1, derivați ai PGI2:
  - epoprostenolul, iloprostul, teprostinilul, sunt printre puținele medicamente acceptate ca fiind eficiente în hipertensiunea arterială pulmonară secundară fibrozei din sclerodermie.

    Epoprostenolul intravenos, a fost utilizat şi pentru tratamentul fenomenului Raynaud.

    Iloprostul, analog al PGI2 cu efecte vasodilatatoare, de inhibare a agregării plachetare, antiinflamatorii şi antifibroase, poate opri gangrena digitală acută şi poate fi folosit în tratamentul ulcerațiilor ischemice digitale. Acțiunea asupra fenomenului Raynaud este discutată, uneori ajungându-se la reducerea frecvenței şi duratei atacurilor ischemice.

    Se administrează 2 ± 0,3 ng/kg/minut în perfuzie intravenoasă, 6 ore/zi, timp de 10 zile în 2 săptămâni, cicluri repetate.

    Este dovedită siguranța administrării atât la copii cât şi la adulți.
- Antiagregantele (aspirina, dipiridamolul etc.) reduc riscul trombozei in situ inițiată de către plachete.

- Inhibitorii endotelinei 1 (bosentanul, sitaxsentanul)

Bosentanul este eficient în tratamentul sclerodermiei sistemice cu hipertensiune pulmonară şi ulcerații digitale, având ca efect şi diminuarea fibrozei cutanate. Acțiunea acestuia este dublă, fiind antagonist al receptorului endotelinei şi inhibitor al efectelor vasoconstrictoare şi profibrotice ale endotelinei.

Sitaxsentanul este indicat în tratamentul hipertensiunii pulmonare secundare fibrozei, putând fi administrat sub formă de aerosoli.

- Sildenafilul determină creşterea concentrației de oxid nitric la nivel tisular, suplimentând efectul vasodilatator.
- Nitrații topic pot produce o ameliorare temporară a fenomenului Raynaud dar pot să afecteze în sens negativ fluxul sanguin şi oxigenarea în ariile de ischemie.
- Imersia mâinilor în apă caldă pentru 5 minute la fiecare 4 ore creşte fluxul sanguin.

Antiinflamatoarele

- Corticosteroizii sunt beneficii în sclerodermia sistemică când se asociază artrită sau miozită, în morfeea generalizată în faza inițială inflamatorie a morfeei.
- Antiinflamatoarele nesteroidiene ca acidul acetilsalicilic, indometacinul, diclofenacul, ibuprofenul, aceclofenacul (Aflamil®), nimesulidul (Aulin®), piroxicamul (Flamexin®), meloxicamul, celecoxibul etc. sunt indicate în artrita asociată sclerodermiei, de asemenea în morfee în faza de început.
- Imunosupresivele sunt indicate pentru prevenirea fibrozei pulmonare ireversibile sau hipertensiunii pulmonare.
  - Metotrexatul în doză mică, în asociere cu pulseterapia cu corticosteroizi, minimum 6 luni, este eficient şi sigur în sclerodermia localizată severă.
  - Azathioprina singură sau în asociere cu corticosteroizii sau ciclofosfamida şi-a dovedit eficiența în fibroza pulmonară.
  - Ciclofosfamida singură în doze mari sau în asociere cu prednisolonul 20 mg/zi, timp de 6 luni, este indicată în tratamentul fibrozei pulmonare. În administrare intravenoasă are mai puține efecte toxice (hematurie, citopenie).
  - Ciclosporina în sclerodermia difuză la debut, în doză de 1-5mg/kg/zi, a dus la îmbunătățirea condiției cutanate, dar au apărut efecte secundare severe (renale), ceea ce a determinat oprirea tratamentului.
  - Micofenolatul mofetil s-a dovedit eficient în tratamentul atingerii pulmonare din sclerodermia sistemică, fiind bine tolerat.

Asocierea cu doze mici de corticosteroizi folosită de la debutul manifestărilor s-a dovedit benefică, sigură şi bine tolerată.

- Macrolidele imunosupresive, derivați de ascomicină, au fost utili în tratamentul topic, sub pansament oclusiv (tacrolimus).

- Analogii vitaminei D3

Sunt utilizați cu succes, singuri sau în asociere cu PUVA pentru tratamentul formelor severe de sclerodermie localizată (sclerodermia „în lovitură de sabie", morfeea generalizată);

- Antagoniştii serotoninei (ketanserin, tegaserod) sunt de asemenea încercați, serotonina producând fibroză în studii experimentale.
- Plasmafereza este folosită pentru înlăturarea autoanticorpilor serici.
- Alte tratamente: interferonul gama, isotretinoinul, gama globulinele intravenos, colagenul de tip I bovin oral, antibiotice, pentru tratamentul infecției cu *Borrelia* (penicilină, tetraciclină, doxiciclină), minociclină (pentru calcificările cutanate), fotofereza etc.
- Agenții biologici

Etanerceptul, proteină de sinteză cu activitate antiTNFα, este cu acțiune benefică asupra leziunilor de scleroză, dar şi asupra atingerii articulare. S-a dovedit eficient în sclerodermia difuză, singur sau în asociere cu D-penicilamina, minociclina sau prednisonul (10 mg/zi). Are efect asupra ulcerațiilor cutanate.

- Tratamentul simptomatic pentru atingerile pulmonare, gastrointestinale, renale, cardiace, este important.
- Fizioterapia: UVB, PUVA, UVA1 în doză joasă, ionizările, ultrasunetele, kinesiterapia, masajele, etc.
- Tratamentul chirurgical: excizia depozitelor de calciu.

3. Dermatomiozita

3.1. Definiție: dermatomiozita (DM) este o boală inflamatorie care atinge pielea şi muşchii scheletici.

3.2. Clasificarea dermatomiozitei/ polimiozitei (după Bohan şi Peter, 1975):

- polimiozita (PM) primară idiopatică.
- dermatomiozita (DM) primară idiopatică.
- dermatomiozita (DM) sau polimiozita (PM) asociată cu neoplazie.
- dermatomiozita (DM) sau polimiozita (PM) în copilărie.

- dermatomiozita (DM) sau polimiozita (PM) asociată cu o altă boală a ţesutului conjunctiv (sindroame overlap).

Bohan ş.a. remarcau ulterior că boala cutanată poate precede dezvoltarea miopatiei.

Recent a fost recunoscut un nou subset de bolnavi cu afectare numai cutanată (DM amiopatică sau DM fără miozită).

Un alt subset este miozita cu evidenţierea corpilor de incluzie, iar un alt grup este reprezentat de dermatomiozita indusă de medicamente.

Clasificarea propusă de Sontheimer include:

- dermatomiozita clasică.
- dermatomiozita amiopatică.
- dermatomiozita hipomiopatică (boală cutanată şi boală musculară discretă).
- dermatomiozita postmiopatică (DM clasică cu rezoluţia miozitei şi persistenţa atingerii cutanate active).

3.3. Manifestări clinice

Atingerea cutanată: uzual boala începe cu un eritem violaceu (liliachiu) heliotrop la nivelul pleoapelor şi pe faţă, asociat cu edem cel mai adesea. Uneori singura manifestare palpebrală este prezenţa unor vene dilatate. S-a postulat că eritemul violaceu este datorat inflamaţiei muşchilor striaţi cu dilatarea venelor în muşchi, devenind vizibile prin pielea foarte subţire a pleopelor. Telangiectaziile discrete de la nivelul pleoapelor pot fi vizualizate cu o lupă. Pe lângă modificările de culoare pot fi uneori scuame discrete. Modificarea de culoare este uneori discretă şi poate atinge numai marginea pleoapei.

Uneori se poate dezvolta un edem masiv.

Cel de al doilea semn patognomonic din dermatomiozită este reprezentat de papulele Gottron, care sunt dispuse pe proeminenţele osoase, în special la nivelul articulaţiilor metacarpofalangiene, articulaţiilor interfalangiene proximale şi/sau distale, la coate, genunchi şi/sau pe picioare. Acestea sunt papule lichenoide şi plăci violacei, uşor reliefate, uneori acoperite de o scuamă discretă, rar de o scuamă groasă, psoriaziformă. Telangiectazii sunt întotdeauna prezente în aceste leziuni.

Alte modificări cutanate care sunt caracteristice dar nu patognomonice sunt reprezentate de: eritem scuamos malar, telangiectazii periunghiale (evidenţiate clinic şi/ sau capilaroscopic) cu distrofia cuticulei şi mici infarcte, plăci şi benzi eritematoase pe dosul mâinilor şi degetelor, dosul picioarelor şi degetelor de la picioare, eritem violaceu fotodispus pe frunte, gât, decolteu, umeri, zona de extensie a braţelor, antebraţelor, eritem palmar şi al pulpei degetelor, mai rar plantar şi al pulpei degetelor de la picioare, cu tentă roşie-

carminată, ulcerații ale pulpei degetelor, atingerea scalpului cu plăci eritematoase violacei şi scuamoase, alopecie necicatricială.

În forma cronică de dermatomiozită este un amestec de hipo şi hiperpigmentare, eritem, atrofie şi cicatrici (poikilodermie) pe zonele fotoexpuse: V-ul gâtului, partea superioară a spatelui (semnul „şalului"), suprafețele de extensie ale brațelor, partea supero-laterală a coapselor (semnul Holster), scalpul.

Alte atingeri recent semnalate sunt reprezentate de telangiectazii gingivale şi angiokeratoame la copiii cu dermatomiozită, leziuni veziculo-buloase, leziuni pustuloase ale coatelor şi genunchilor, eritem centripet flagelat, urticarie, paniculită, erupție pityriasis rubra pilaris-like, eritrodermie, leziuni scleromixedema-like, hiperkeratoză palmară ş.a. Copiii cu dermatomiozită (DM) pot dezvolta calcinoză. Rezistența la insulină şi lipodistrofia sunt complicații relativ comune cu toată terapia adecvată.

Atingerea musculară: sunt afectați primar muşchii proximali, simetric, evoluția fiind lent progresivă într-o perioadă de săptămâni sau luni. Muşchii centurilor mari, scapulară şi pelvină, flexorii anteriori ai gâtului, muşchii abdominali sunt interesați. Simptomele inițiale includ mialgiile, oboseala sau starea de slăbiciune, manifestată prin inabilitatea de a urca scările, de a ridica brațele pentru activități ca pieptănarea părului sau rasul bărbii, de a se ridica din clinostatism sau poziție şezândă, sau combinarea acestor aspecte.

Atingerea musculaturii striate a faringelui şi părții superioare a esofagului determină inabilitate la înghițit şi simptome de aspirație. Prinderea muşchilor intercostali şi diafragmului determină dificultăți respiratorii, necesitând un respirator.

Atingerea musculară poate precede, poate urma sau poate fi concomitentă cu aceea cutanată, dar la unii pacienți este nedetectabilă (DM amiopatică sau DM fără miozită).

Pacienții cu DM amiopatică prezintă manifestări cutanate tipice, dar nu au clinic o atingere musculară, iar nivelul enzimelor serice este normal în mod repetat. Unii din aceştia prezintă însă imagini musculare anormale la studiul cu ultrasunete, în rezonanță magnetică sau spectroscopie cu rezonanță magnetică sau biopsia musculară arată atingerea musculară. Acest ultim grup de pacienți este mai bine să fie etichetat ca având DM hipomiopatică.

Există de asemenea un număr de pacienți la care atingerea musculară se rezolvă în urma tratamentului, dar manifestările cutanate rămân active. Aceştia pot fi etichetați ca prezentând o DM post-miopatică.

Polimiozita reprezintă boala caracterizată prin atingerea muşchilor scheletici, fără atingere cutanată.

Atingerea sistemică din dermatomiozită

Dermatomiozita este o dezordine multisistemică.

Artralgiile şi/sau artrita pot fi remarcate la peste un sfert din bolnavii cu miopatie inflamatorie. Cel mai adesea sunt artralgii generalizate acompaniate

de rigiditate matinală. Artrita simetrică nedeformantă atinge articulațiile mici ale mâinii, pumnii, genunchii etc.

Atingerea digestivă (faringiană, esofagiană) se manifestă prin disfagie şi este prezentă la 15-50% din pacienții cu miopatie inflamatorie. Disfagia este de două tipuri: proximală şi distală. Disfagia proximală este determinată de atingerea muşchilor striați ai faringelui sau esofagului superior, corelându-se cu severitatea bolii musculare şi răspunzând la corticosteroizi. Disfagia distală rezultă din dismotilitatea datorată atingerii muşchilor netezi şi este mai frecventă la pacienții la care se asociază sclerodermie sau altă boală a țesutului conjunctiv.

Boala pulmonară se întâlneşte în dermatomiozită şi polimiozită la 15-65% din pacienți. Pneumonita interstițială este procesul primar din DM/ PM, dar boala pulmonară interstițială se remarcă de asemenea în DM amiopatică. Atingerea pulmonară poate fi de asemenea o complicație a atingerii musculare, ca hipoventilația sau aspirația la pacienții cu disfagie, sau poate fi rezultatul tratamentului, ca infecțiile oportuniste sau pneumonita de hipersensibilitate indusă de medicamente. Prognosticul este mai rău la pacienții cu DM şi boală pulmonară.

Atingerea cardiacă clinic simptomatică este neobişnuită în DM/ PM, dar atunci când este prezentă este asociată cu un prognostic rău. Manifestările cele mai comune sunt pericardita, insuficiența cardiacă congestivă, atingerea valvulară.

Calcinoza cutanată sau musculară este neobişnuită la adulți, dar poate fi întâlnită la peste 40% din copiii sau adolescenții cu DM. Calcinoza cutanată se manifestă prin noduli gălbui sau roşietici, fermi, situați la nivelul proeminențelor osoase, care ocazional se elimină. Calcificările musculare sunt asimptomatice, putând fi evidențiate radiologic.

Asocierea cu neoplazii

Proporția acestei asocieri variază între 6 şi 60%. DM amiopatică prezintă de asemenea această asociere.

Manifestările maligne se pot întâlni înainte de debutul miozitei, împreună cu miozita sau după debutul DM.

Miozita poate urma evoluția neoplaziei, ca o manifestare paraneoplazică sau poate să aibă o evoluție independentă, nelegată de tratamentul neoplaziei.

Manifestările neoplazice întâlnite la pacienții cu dermatomiozită pot fi genitale (în particular carcinom ovarian), pulmonare, pancreatice, gastrice, colorectale, nasofaringiene, limfoame nonhodgkiniene. Pot fi mai frecvent remarcate la pacienții în vârstă, dar şi la pacienții tineri şi copii.

Dermatomiozita copilului (juvenilă)

La copii şi adolescenți DM este mult mai frecventă decât PM, urmând unei infecții virale sau presupuse dermatite.

Spre deosebire de dermatomiozita adultului există o tendință mai mare pentru apariția calcinozei, inflamației vasculare şi lipodistrofiei acompaniată de rezistență la insulină.

Evoluția poate fi fulminantă, dar de asemenea prelungită.

Dermatomiozita indusă de medicamente

DM poate fi indusă sau exacerbată de medicamente ca: hidroxiureea, quinidina, antiinflamatoarele nesteroidiene, isoniazida, D-penicilamina, hipolipemianatele, inhibitorii 3-hidroxi-3-metilglutaril reductază a coenzimei A, antagoniştii TNF.

3.4. Diagnosticul de laborator

Pot fi remarcate următoarele perturbări, mai mult sau mai puțin caracteristice:

- enzimele musculare (creatin fosfokinaza, lactat dehidrogenaza, aldolaza, aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza, transaminazele) sunt crescute în ser, în special în forma acută. Creatin fosfokinaza şi lactat dehidrogenaza sunt cele mai importante în urmărirea răspunsului la terapie;
- mioglobina, proteină eliberată din muşchiul lezat, poate fi detectată în ser, chiar şi la pacienții cu boală musculară uşoară;
- creatina urinară, mai mult de 1 g/ 24 ore este un indicator al miozitei;
- gamaglobulinele serice prezintă nivele ridicate;
- leucocitoza, anemia şi fierul seric scăzut;
- VSH-ul accelerat;
- complexele imune circulante sunt crescute la 70% din pacienți;
- anticorpii antinucleari sunt pozitivi în 60-80% din cazuri;
- anticorpii specifici miozitei sunt anticorpi anti-aminoacyl-ARN sintetaze: anti-histidil-t ARN sintetază (antiJo-1), anti-treonil-t-ARN sintetază (anti PL-7), anti-alanil-t-ARN sintetază (anti PL-12), anti-isoleucil-t-ARN sintetază (anti-OJ), anti-glicil-t-ARN sintetază (anti-EJ); sunt găsiți la un procentaj mic din pacienți. AntiJo-1 este mai frecvent în polimiozită decât în dermatomiozită;
- anticorpii față de antigenul Mi-2 sunt relativ specifici pentru dermatomiozită, dar sunt pozitivi la mai puțini pacienți (25-30%); se asociază cu un prognostic bun;
- anticorpii față de PM-Scl, U1RNP, U2RNP, Ku sunt prezenți la pacienții cu sindrom overlap polimiozită-sclerodermie;
- anticorpii față de antigenul Se (90-95 KDa) sau un nou antigen de 155 KDa, par a fi un marker pentru dermatomiozita amiopatică. Anticorpii față de antigenul de 155 KDa pot fi de asemenea asociați cu DM juvenilă şi pot prezice o evoluție cronică;
- anticorpii anti-Ro se întâlnesc rar;

- examenul histologic: leziunile cutanate se caracterizează prin atrofia epidermului, degenerescenţă vacuolară a keratinocitelor bazale, degenerescența membranei bazale, edem al dermului papilar, infiltrat limfocitar perivascular şi perianexial în dermul superficial şi profund, depozite interstiţiale de mucină. Papulele Gottron prezintă acantoză şi nu atrofie epidermică.

  Biopsia musculară arată modificări caracteristice în 90% din cazuri. Se remarcă o necroză segmentară a fibrelor musculare, un infiltrat inflamator cu limfocite perivascular şi perifascicular, atrofia de tip II a fibrelor musculare, arii focale de regenerare musculară. Atingerea celulelor endoteliale şi obliterarea capilarelor poate apare în dermatomiozita copilului. Este de preferat ca biopsia să fie recoltată din muşchiul triceps, deoarece muşchiul deltoid uzual biopsiat este atins în faza târzie.
- electromiograma detectează anomaliile musculare la 80% din pacienți: amplitudine joasă, durată scurtă, potențiale polifazice, fibrilație spontană, prezența de unde ascuțite;
- rezonanța magnetică este de ajutor în identificarea grupelor musculare care prezintă modificări mai semnificative la biopsia musculară. La copil poate fi utilă în evaluarea modificărilor din țesuturile moi care preced calcinoza.
- ultrasonografia muşchilor proximali arată o creştere a ecourilor interstiţiale; este de asemenea utilă pentru a determina zona cea mai indicată pentru biopsia musculară;
- investigațiile adiționale de bază pentru boala pulmonară interstițială (marker imunologic antiJo-1), atingerea cardiacă (electrocardiograma) şi pentru sindroamele overlap, trebuie să fie făcute înainte de începerea terapiei sistemice.
- investigațiile pentru eventualitatea existenței unei neoplazii oculte, repetate la 4-6 luni, cel puțin 3 ani, sunt efectuate la pacienții adulți cu dermatomiozită amiopatică.

3.5. Diagnostic diferențial

Dermatomiozita trebuie să fie diferențiată de lupus eritematos, erizipel, angioedem, dermatită de contact, erupții medicamentoase fotoinduse, rozacee, dermatită seboreică, sclerodermie, dermatită atopică, psoriazis, limfom T, aldosteronism (adenom al glandelor adrenale, hipokaliemie, pleoape umflate în ochelari, edem al feței), trichinoză etc.

3.6. Patofiziologie şi etiologie

Dermatomiozita este produsă printr-un proces imunologic, declanşat de factori externi, la persoane cu determinism genetic.

Injuria asupra celulelor endoteliale poate fi evenimentul primar.

Rolul posibil al infecţiilor în producerea dermatomiozitei/ polimiozitei este discutat. Au fost remarcate titruri înalte de anticorpi circulanţi faţă de virusurile Coxsackie, dar virusul nu a fost izolat din muşchi. Picornavirusurile au proteine de suprafaţă similare cu aminoacil-t-ARN sintetazele şi cu unele proteine musculare şi este posibil un răspuns imun dirijat faţă de aceste virusuri. Infecţia retrovirală poate creşte riscul de polimiozită. Infecţia cu virusuri Echo a fost remarcată la pacienţii cu hipogamaglobulinemie.

Escherichia coli, o proteină musculară şi o proteină din capsida picornavirusurilor, care induc miozita la şoarece au homologie în ceea ce priveşte secvenţele aminoacizilor cu Jo-1.

Infecţiile cu trichinella, toxoplasma pot fi posibili factori trigger în dermatomiozită.

Rolul unor medicamente este de asemenea discutat, ca şi rolul radiaţiilor ionizante.

Asocierea dintre implantele dermice de colagen bovin şi un sindrom dermatomiozită/ polimiozită-like a fost sugerată.

Asocierea cu manifestări neoplazice este remarcată în special la adulţi.

Rolul factorilor genetici în dermatomiozită/ polimiozită este sugerat de afectarea gemenilor monozigoţi, asocierea cu antigene de clasă II ale sistemului major de imunohistocompatibilitate (HLA-DR3 şi B8 în DM juvenilă, HLA-DR52 la pacienţii cu antiJo-1, HLA-DR7 şi DRw53 la pacienţii cu anti Mi-2, HLA B14 şi B40 la adulţi cu dermatomiozită overlap) etc.

Mecanismul imunologic din dermatomiozită/ polimiozită este presupus date fiind elementele privind implicarea imunităţii celulare/ apoptozei şi imunităţii humorale.

Referitor la imunitatea celulară/ apoptoză sunt de semnalat (după Jorizzo):

- modificările histopatologice din piele şi muşchi (limfocite CD8+);
- miozita experimentală a şoarecelui, mediată de limfocite;
- creşterea expresiei CD40 pe celulele musculare;
- creşterea expresiei Ki-67 şi p53 pe keratinocite după iradierea cu UVB;
- descreşterea limfocitelor circulante CD54 (ICAM-1) pozitive;
- evidenţierea ligandului Fas pe celulele T şi a receptorului Fas pe celulele musculare.

Referitor la implicarea imunităţii humorale în dermatomiozită/ polimiozită sunt următoarele argumente (după Jorizzo):

- asocierea cu alte boli autoimune (tiroidită Hashimoto, boală Graves, myasthenia gravis, diabet zaharat tip I, ciroză biliară primitivă, hepatită C, dermatită herpetiformă, vitiligo, şi alte boli vasculare ale ţesutului conjunctiv).

- anticorpii specifici miozitei versus anticorpii față de aminoacil-transfer ARN (t-ARN) sintetaze, nonsintetaze, antigene citoplasmatice şi antigene nucleare.

Exemplele includ: antisintetază Jo-1 (boală pulmonară); antitranslație-Kj (polimiozită/ Raynaud); anti Mi-2 (cel mai specific pentru dermatomiozită).

3.7. Tratament

Corticosteroizii şi agenții imunosupresivi

- Corticosteroizii sunt pe primul loc ca medicație sistemică în dermatomiozită. Sunt inițial administrați într-o doză relativ mare (prednison 1 mg/kg/zi) până la ameliorarea clinică şi normalizarea enzimelor serice. Apoi doza este redusă încet până la o doză de întreținere, pentru o perioadă de 24-36 luni. Aproximativ 25% din pacienți nu răspund la corticosteroizi şi alții 25-50% prezintă efecte secundare.

  Pulseterapia cu metilprednisolon poate fi încercată la pacienții care nu răspund la corticosteroizii orali.
- imunosupresivele sunt asociate dacă răspunsul la corticosteroizi este insuficient sau de timpuriu ca agenți de înlocuire pentru prevenirea efectelor secundare ale corticoterapiei cu doze mari. Pot fi folosite azathioprina, metotrexatul (doză redusă săptămânală), ciclofosfamida, ciclosporina, clorambucilul, macrolidele imunosupresive, micofenolatul mofetil etc. Combinații de imunosupresive pot fi încercate.

Alte opțiuni terapeutice

- imunoglobulinele intravenos în doză mare sunt eficiente la pacienți cu boală refractară. Sunt de asemenea indicate la pacientele cu dermatomiozită şi sarcină. Tahifilaxia poate să apară în caz de administrare repetată.
- plasmafereza, iradierea totală a corpului, iradierea totală a ganglionilor limfatici nu şi-au dovedit eficiența în studii controlate.
- agenții biologici (etanerceptul, infliximabul, rituximabul) sunt încercați. Rituximabul acționează asupra atingerii musculare şi nu asupra aceleia cutanate.
- corticosteroizii topici, pot fi asociați terapiei sistemice.
- ecranele fotoprotectoare, cu factor de protecție înalt, trebuie să fie aplicate zilnic, deoarece dermatomiozita este o boală fotosensibilă.

Pentru leziunile cutanate din dermatomiozită care pot fi persistente cu tot tratamentul cu corticosteroizi şi/ sau imunosupresive se pot asocia:

- corticosteroizii topici;
- imunomodulatorii topici ca tacrolimus unguent sau pimecrolimus cremă;

- hidroxiclorochinul, eficient la 80% din pacienții care primesc un agent de înlocuire a corticosteroizilor; se remarcă însă o frecvență crescută a erupțiilor medicamentoase;
- metotrexatul în doză săptămânală mică, cu rezultate medii;
- retinoizii, cu eficiență joasă;
- dapsona, clofazimina, thalidomida, nu şi-au dovedit eficiența;
- micofenolatul mofetil, singur sau în asociere cu metotrexatul, este eficient în caz de atingere cutanată persistentă.

Pentru atingerea pulmonară, o complicație frecventă a dermatomiozitei, asociată cu mortalitate semnificativă pot fi folosite terapii sistemice mai agresive: tacrolimus, terapii combinate (corticosteroizi, ciclosporină şi ciclofosfamidă), azathioprină, transplant de celule stem sanghine autologe ş.a.

Calcinoza cutanată, o complicație a dermatomiozitei la copii şi adolescenți, poate fi tratată prin administrare de lungă durată de diltiazem. Alendronatul a fost folosit cu rezultate bune la un pacient cu dermatomiozită juvenilă.

3.8. Prognostic

Prognosticul este rezervat în dermatomiozita acută.

Cauzele majore de moarte sunt cancerul, boala ischemică cardiacă şi boala pulmonară.

Grupa afecțiunilor autoimune ale țesutului conjunctiv mai include şi alte manifestări: boala mixtă a țesutului conjunctiv, poliartrita reumatoidă, sindromul Gougerot-Sjögren, fasciita difuză cu eosinofile ş.a.

Afecțiuni buloase autoimune

1. Grupa pemfigusurilor

1.1. Definiție: sunt boli autoimune cronice severe ale pielii şi membranelor mucoase în care lezarea coeziunii intercelulare duce la formarea de fante şi bule intraepidermice.

1.2. Aspecte clinice

- **Pemfigusul vulgar** este o boală buloasă cronică care afectează adulții şi debutează uzual la nivelul mucoasei orale.

Boala este mai frecventă la evrei şi populația mediteraneană şi din Orientul Mijlociu.

Leziunile mucoase: leziunile cele mai precoce apar pe mucoasa orală, precedând leziunile cutanate cu mai multe luni. Bulele se văd excepțional,

deoarece se rup cu uşurinţă şi lasă eroziuni cu tendinţă mică de vindecare spontană, dureroase. Poate fi interesată oricare parte a mucoasei bucale şi se pot extinde spre faringe. Alte mucoase pot fi infrecvent atinse (esofagiană, laringiană, genitourinară, anală, oculară, nazală etc.).

Leziunile cutanate sunt bule mici, flasce, care apar pe piele aparent normală, se extind periferic, se rup cu uşurinţă, lăsând zone denudate, erodate. Eroziunile au tendinţa la extensie prin periferia lor. Aplicând o presiune laterală pe pielea aparent normală de la periferia leziunilor se produce o detaşare cu uşurinţă a straturilor superficiale ale epidermului (semnul Nikolsky).

Când leziunile sunt extinse poate fi o pierdere excesivă de fluide şi proteine, ducând la un dezechilibru electrolitic sever, hipoalbuminemie, dezvoltarea de infecţii bacteriene secundare.

- **Pemfigusul vegetant** este o variantă a pemfigusului vulgar care debutează prin bule, dar pe eroziunile rămase prin deschiderea acestora apar vegetaţii, în zonele de joncţiune cutaneo-mucoase, în regiunile intertriginoase (axile, stinghii), pe scalp, pe faţă (forma Hallopeau).

În pemfigusul vegetant Neumann, eroziunile obişnuite din pemfigusul vulgar prezintă evoluţia spre vegetaţii. Răspunsul vegetant poate fi remarcat de asemenea pe leziuni rezistente la terapie.

În pemfigusul vegetant debutul este uzual la nivelul cavităţii bucale, ca şi în pemfigusul vulgar. Limba prezintă adesea un aspect cerebriform.

Evoluţia pemfigusului vegetant este relativ mai benignă decât a pemfigusului vulgar.

Pemfigusurile superficiale

- **Pemfigusul foliaceu:** atingerea membranelor mucoase nu este uzuală în această formă de pemfigus. Bulele cutanate sunt superficiale, apărând pe eritem şi evoluând spre cruste şi scuame. Boala se extinde rapid luând aspectul unei eritrodermii exfoliative generalizate. Expunerea la soare şi/ sau căldură poate exacerba activitatea bolii. Pacienţii prezintă uzual senzaţii de arsură şi durere la nivelul leziunilor.

Este o varietate cronică, relativ uşoară de pemfigus.

- **Pemfigusul endemic brazilian (fogo selvagem)** este similar ca aspect clinic cu pemfigusul foliaceu, bolnavii prezentând de asemenea senzaţia de arsură, exacerbare după expunerea la soare. Leziunile crustoase dau aspectul de arsură a pielii.
- **Pemfigusul eritematos sau seboreic (Sindromul Senear-Usher)** este o variantă mai puţin severă, localizată a pemfigusului foliaceu, care interesează faţa (eritem „în fluture”), scalpul, partea superioară şi mediană a pieptului şi spatelui (zonele seboreice). Bulele sunt superficiale, se usucă rapid şi dau cruste şi scuame (aspect seboreic).

Pemfigusul eritematos poate rămâne localizat ani de zile sau poate evolua spre forma mai generalizată de pemfigus foliaceu.

Mulți din pacienții cu pemfigus eritematos prezintă modificări serologice sugestive pentru lupusul eritematos sistemic, în special anticorpi antinucleari.

Alte varietăți de pemfigus

- **Pemfigusul herpetiform:** atingerea membranelor mucoase este prezentă. Leziunile cutanate sunt polimorfe (plăci eritematoase şi edematoase, surmontate de bule mici grupate în buchete). Pruritul este constant.
- **Pemfigusul neonatal:** copiii născuți din mame cu pemfigus vulgar pot prezenta semne clinice şi imunohistologice de pemfigus. Severitatea atingerii variază, leziunile putând fi de la absente la o formă severă a bolii, cu moartea fătului. La copiii care supraviețuiesc boala se remite pe măsură ce anticorpii transmişi de la mamă sunt catabolizați.

Mamele cu pemfigus foliaceu pot de asemenea să transmită anticorpii fătului, dar boala apare rar la copil.

Pemfigusul neonatal trebuie să fie deosebit de pemfigusul vulgar şi foliaceu apărute la copil.

- **Pemfigusul IgA**

Un nou grup de boli buloase intraepidermice autoimune a fost caracterizat mai recent, prezentând erupții buloase şi pustuloase, infiltrat cu neutrofile, acantoliză şi anticorpi circulanți de tip IgA care țintesc componente celulare de suprafață din epiderm.

Sunt două tipuri distincte de pemfigus IgA:

- tip dermatoză pustuloasă subcornoasă;
- tip intraepidermic neutrofilic.

Pacienții cu ambele tipuri de pemfigus IgA prezintă bule mici flasce sau pustule pe piele normală sau piele eritematoasă. Pustulele tind să se unească şi dau un aspect inelar sau circinat, în zona centrală fiind cruste. Zonele de predilecție sunt pliurile axilare şi inghinale, de asemenea partea inferioară a abdomenului, membrele superioare. Atingerea membranelor mucoase este rară. Pruritul este important. Este remarcată o uşoară predominență la femei.

- **Pemfigusul paraneoplazic** a fost caracterizat în 1990 de către Anhalt ş.a. ca o boală autoimună cu erupție buloasă polimorfă, ulcerații mucocutanate şi un neoplasm asociat.

Leziunile cutanate constau dintr-un amestec de bule superficiale sau profunde, eroziuni, leziuni în țintă, amintind pe acelea din eritemul polimorf sau pemfigoidul bulos. Pot fi leziuni amintind lichenul plan sau lichenul plan pemfigoid. Aceste erupții lichenoide pot fi singura manifestare sau se dezvoltă pe locul unor bule preexistente. Localizarea bulelor şi leziunilor lichenoide pe palme şi tălpi diferențiază pemfigusul paraneoplazic de pemfigusul vulgar în care această dispoziție pe palme şi tălpi a leziunilor este neuzuală. La

pacienţii cu leziuni lichenoide cronice se pot asocia ocazional leziuni ulcerative paronichiale, dureroase.

Atingerea mucoasă este cel mai adesea de tipul unei stomatite intractabile, care este cel mai precoce semn al bolii, fiind rezistentă la terapie. Sunt eroziuni şi ulceraţii dureroase ale orofaringelui şi buzelor. Adesea se asociază o conjunctivită pseudomembranoasă severă. Alte atingeri mucoase: gingivală, linguală, esofagiană, laringiană, traheobronşică, nasofaringiană, vaginală, peniană, pot de asemenea să fie observate. Afectarea gastrointestinală şi a epiteliului respirator poate fi remarcată prin examen radiologic sau endoscopie digestivă superioară, respectiv bronhoscopie.

Pemfigusul paraneoplazic este asociat cu o manifestare proliferativă benignă sau malignă, în ordine descrescândă a frecvenţei: limfom nonhodgkinian, leucemie limfatică cronică, tumoră Castleman, timom, sarcom slab diferenţiat, macroglobulinemie Waldenström, fibrosarcom, carcinom scuamocelular bronhogenic, liposarcom cu celule rotunde, boală Hodgkin ş.a.

În aproximativ 2/3 din cazuri boala cutanată apare la pacienţi cu un neoplasm existent. În 1/3 din cazuri manifestările proliferative sunt detectate după apariţia celor cutanate.

1.3. Investigaţii de laborator

- citologia (citodiagnosticul Tzanck): prin raclarea fundului unei bule proaspete se evidenţiază celule epidermice acantolitice (celule Tzanck).
- histologia: modificările caracteristice în microscopie optică (colorație Giemsa) constau din acantoliză, formarea de bule intraepidermice (suprabazal în pemfigusul vulgar şi vegetant, în stratul granulos în pemfigusul foliaceu şi eritematos). Celulele acantolitice lipsite de legături intercelulare mărginesc bula, dar sunt de asemenea în lichidul din cavitate. Ele au nuclei mari înconjuraţi de un halou clar de citoplasmă şi de o zonă întunecată la periferie.

  Spongioza cu eosinofile este remarcată în pemfigusul herpetiform.

  În pemfigusul paraneoplazic modificările histologice diferă cu tipul morfologic al leziunilor: acantoliză şi bule superficiale şi modificări de interfaţă lichenoide.

  În microscopie electronică se remarcă iniţial disoluţia contactelor membranare în zona interdesmosomală, cu lărgirea spaţiilor intercelulare, apoi distrucţia desmosomilor. În pielea nelezională desmosomii sunt de asemenea afectaţi, iar tonofilamentele sunt retractate.
- imunofluorescenţa directă arată depozite de IgG şi complement (C3) în zona intercelulară a epidermului, în pielea perilezională (în pemfigus vulgar şi foliaceu) şi la nivelul epiteliului mucoasei orale (în leziunile

mucoase din pemfigusul vulgar). Aspectul fluorescenței este caracteristic, în „fagure de miere”.

În pemfigusul eritematos, pe lângă depozitele obişnuite de imunoreactanți pe suprafața celulelor epidermice, apar depozite de IgG şi C3 în zona membranei bazale, în leziunile eritematoase de la față.

În pemfigusul herpetiform sunt depozite de IgG pe suprafața keratinocitelor, în epidermul superior.

În pemfigusul IgA se remarcă depozite de IgA în pielea perilezională, în partea superioară a epidermului în forma tip dermatoză pustuloasă subcornoasă şi în partea inferioară a epidermului în tipul epidermic neutrofilic.

În pemfigusul paraneoplazic sunt invariabil evidențiate depozite de IgG pe suprafața keratinocitelor ca şi în pemfigusul vulgar, dar cu dispoziție focală sau reduse. Reacțiile fals negative sunt însă mai comune decât în pemfigusul vulgar. Într-o minoritate din cazuri se asociază depozite de IgG şi complement în zona membranei bazale.

- imunofluorescența indirectă evidențiază anticorpi serici circulanți dirijați față de substanța intercelulară (antiSIC), în ambele tipuri principale de pemfigus (vulgar şi foliaceu). Sensibilitatea testului depinde de substratul folosit (esofag de maimuță, pentru detectarea anticorpilor pemfigusului vulgar, esofag de cobai pentru anticorpii pemfigusului foliaceu). Titrul anticorpilor circulanți se corelează cu activitatea bolii, dar nu întotdeauna.

  În pemfigusul herpetiform imunofluorescența indirectă detectează de asemenea anticorpii circulanți de tip IgG.

  În pemfigusul IgA anticorpii circulanți sunt exclusiv de tipul IgA1.

  În pemfigusul paraneoplazic se evidențiază anticorpi serici de tip IgG.

- ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) este o metodă mai sensibilă şi specifică de imunodiagnostic în pemfigus, putând diferența pemfigusul vulgar de pemfigusul foliaceu, iar titrul se corelează mai bine decât imunofluorescența indirectă cu activitatea bolii.

  În pemfigusul vulgar cu atingere mucoasă şi cutanată testul este pozitiv pentru desmogleina 3 şi desmogleina 1, iar în caz de atingere exclusiv mucoasă, numai pentru desmogleina 3. În pemfigusul foliaceu se remarcă pozitivitate doar pentru desmogleina 1.

1.4. Patofiziologie şi etiologie

Coeziunea epidermului este asigurată în principal de către desmosomi care permit adeziunea keratinocitelor între ele. Componentele moleculare majore ale desmosomilor aparțin de 3 familii: plakine, armadillo proteine şi cadherine desmosomale.

Grupa pemfigusurilor, cu bule intraepidermice, se caracterizează prin pierderea coeziunii interkeratinocitare (acantoliză) datorată alterării desmosomilor prin autoanticorpi.

Pemfigusul vulgar este produs prin autoanticorpi dirijaţi faţă de desmogleina 3 (130 kDa), o glicoproteină transmembranară desmosomală din familia cadherinelor, sintetizată de către keratinocite, şi plakoglobină (85 kDa), o moleculă care se leagă de desmogleine fiind asociată desmosomilor şi joncţiunii de aderenţă. Când autoanticorpii ţintesc numai desmogleina 3, atingerea este predominent mucoasă. În unele cazuri cu atingere mucocutanată antigenul este şi desmogleina 1, glicoproteină transmembranară desmosomală (160 kDa).

În pemfigusurile superficiale (foliaceu, eritematos) autoanticorpii se leagă de desmogleina 1 şi plakoglobină.

În pemfigusul paraneoplazic autoanticorpii sunt direcţionaţi faţă de proteine keratinocitare de greutate moleculară mare: envoplakina din hemidesmosomi (210 kDa), periplakina (190kDa), desmoplakina 1 (250 kDa), desmoplakina 2 (210 kDa), mai rar faţă de antigenul 1 al pemfigoidului bulos (BP Ag 1, 230 kDa), plectină şi plakoglobină. În multe cazuri este un antigen adiţional de 170 kDa, nu bine definit.

Prevalenţa înaltă a pemfigusului vulgar este notată la unele rase şi grupuri etnice de populaţie, existând o susceptibilitate genetică. Mulţi pacienţi sunt de fenotip HLA A10, A26, Bw38, DR4, DR6, DQ1, iar cei cu serotip DQ1 au aproape toţi o alelă rară DQB1*0503. Aceste alele MHC de clasă II codifică molecule de suprafaţă ale celulelor care sunt implicate în prezentarea antigenului către sistemul imun. Se presupune de aceea că ele permit prezentarea peptidelor desmogleinei 3 limfocitelor T.

Factori externi variaţi sunt inductori ai pemfigusului: medicamente (penicilamină, captopril, penicilină, interleuchină-2, rifampicină ş.a.), lumina ultravioletă, PUVA etc.

Acantoliza, formarea de fante şi bule, sunt induse în pemfigus prin legarea autoanticorpilor circulanţi de antigenele ţintă, desmogleinele. Deoarece bulele din pemfigusul vulgar şi pemfigusul foliaceu au localizări tisulare specifice care nu se corelează invariabil cu locul legării autoanticorpilor evidenţiat prin imunofluorescenţă, s-a ajuns la teoria compensării desmogleinei. Autoanticorpii faţă de o izoformă a desmogleinei o inactivează numai pe aceasta, iar cealaltă izoformă exprimată în aceeaşi arie compensează în realizarea adeziunii. De exemplu, în pemfigusul foliaceu, autoanticorpii antidesmogleină 1 se leagă atât în epiderm, cât şi la nivelul mucoaselor, dar bulele apar numai în epidermul superficial. Această compensare explică de asemenea de ce pemfigusul foliaceu neonatal este rar remarcat, deşi anticorpii anti-desmogleină-1 străbat placenta.

Confirmarea valabilităţii teoriei compensării desmogleinei a fost adusă prin demonstrarea la şoarecele transgenic cu expresie forţată a desmogleinei

3 în epidermul superficial a protecției față de apariția bulelor prin transferul pasiv de IgG din pemfigusul foliaceu.

Recent s-a demonstrat că o altă desmogleină, desmogleina 4 din cortexul părului în dezvoltare este de asemenea prezentă în epidermul superficial şi este o țintă pentru unii anticorpi din pemfigus. Anticorpii antidesmogleină 4 din pemfigusul vulgar şi pemfigusul foliaceu leagă de asemenea desmogleina 1 şi se pare că nu sunt suficienți sau indispensabili pentru producerea acantolizei.

Anticorpii antidesmogleine inactivează aceste molecule din desmosomi şi produc distrugerea adeziunii celulare, dar este de asemenea posibil să producă depleția desmosomului de desmogleine.

Inițial se produce distrucția enzimatică a substanței intercelulare, apoi a desmosomilor şi separarea celulelor.

1.5. Diagnostic diferențial:

- pemfigusul benign familial (boala Hailey-Hailey), pemfigusul endemic brazilian (fogo selvagem), pemfigoidul bulos, pemfigoidul gestationis, dermatita herpetiformă, epidermoliza buloasă câştigată (bulele urmează traumatismului şi tind să apară pe zone cu traumă fricțională ca genunchii, coatele, degetele), pemfigoidul cicatricial, dermatoza IgA linear, eritemul polimorf, erupțiile buloase medicamentoase, necroliza toxică epidermică, impetigo bulos etc.

1.6. Tratament

Terapia sistemică

- **corticosteroizii** sunt tratamentul standard în pemfigus.

Dozele optime de corticosteroizi necesare pentru obținerea remisiunii nu sunt cunoscute şi schemele folosite sunt empirice şi bazate mai mult pe experiența practică. Prednisonul în doze foarte mari orale (frecvent peste 120-150 mg/zi) a fost folosit inițial, singur sau în combinație cu medicamente imunosupresive, reducându-se gradual până la o doză de întreținere de 15-20 mg/zi sau la 2 zile. Totuşi, efectele secundare ale corticosteroidului erau comune şi legate de doză, iar mai mult de 77% din decese într-un studiu au fost legate de corticoterapie. De aceea, actualmente, dozele foarte mari sunt mai puțin recomandate, preferându-se dozele moderate sau mici, mai ales dacă se asociază terapia imunosupresivă, complicațiile fiind reduse şi mortalitatea scăzută.

Unii experți în tratamentul pemfigusului vulgar recomandă pentru controlul inițial al bolii doze crescânde de prednison sau prednisolon, apoi reducerea cu 50% la două săptămâni până la doza cea mai mică de întreținere.

În formele localizate de pemfigus vulgar se recomandă doze relativ mici de prednison (20 mg/zi), întotdeauna asociindu-se un imunosupresiv.

Metilprednisolonul în pulseterapie (250-1000 mg/zi, 3 zile), urmat de prednison oral este de asemenea recomandat. Pot fi folosite şi doze echivalente de dexametazon, 1-5 zile consecutiv. Pulseterapia este folosită pentru obținerea mai rapidă şi eficientă a controlului bolii, comparativ cu terapia orală convențională. În pemfigusul vulgar sever, recalcitrant, pulseterapia induce remisiunea în particular dacă aceasta nu a fost obținută cu doze mari orale.

Medicamente adjuvante

- **imunosupresivele:** azathioprina, ciclofosfamida, metotrexatul, ciclosporina, micofenolatul mofetil etc. pot fi folosite ca terapie singulară numai în caz de boală limitată. În combinație cu corticosteroizii produc un control precoce.

Azathioprina oral este un medicament adjuvant comun prescris în pemfigusul vulgar, cu acțiune de înlocuire a corticosteroizilor, cu mai puține efecte secundare decât ciclofosfamida. Dozele trebuie să fie ajustate în funcție de răspunsul clinic şi efectele secundare (1-3 mg/kg). Există o perioadă de latență de 6 săptămâni până ce efectele sunt vizibile.

Ciclofosfamida oral, 50-200 mg/zi, are de asemenea efecte adjuvante ale corticoterapiei, descreşte incidența efectelor secundare ale corticosteroizilor în doze mari şi creşte rata remisiunilor. Poate fi considerată ca o alternativă a azathioprinei.

În puls intravenos, dexametazonul în 3 doze zilnice (100 mg) sau metilprednisolonul (500-1000 mg) şi ciclofosfamida (500 mg), cu administrare lunară, au fost folosite în pemfigusul vulgar. Ciclofosfamida în doză mică orală (50 mg) a fost administrată între pulsuri, până la remisiunea clinică, apoi continuată singură. După 1 an tratamentul poate fi oprit dacă nu se remarcă recăderi. Efectele secundare sunt supresia pituitară-adrenală, cistita hemoragică, amenoreea, azoospermia. Mortalitatea scade la 4-6%.

Pulseterapia corticosteroizi/ ciclofosfamidă poate fi luată în considerație în cazuri severe sau recalcitrante de pemfigus vulgar.

Micofenolatul mofetil în monoterapie sau mult mai bine asociat corticosteroizilor poate fi folosit cu rezultate bune în doză de 1 g de 2 ori pe zi. El inhibă proliferarea limfocitelor T şi B prin inhibiția inosin monofosfatului. Are efect rapid de reducere a titrului anticorpilor şi de scădere a activității bolii, chiar şi la pacienți care nu răspund la azathioprină. Efectele secundare, mai puține decât pentru azathioprină sunt gastrointestinale, mielosupresia şi imunosupresia, oarecare toxicitate hepatică, sângerări la nivelul leziunilor cutanate (un caz urmărit în clinică) ş.a.

Micofenolatul mofetil poate fi luat în considerație pentru tratamentul pemfigusului vulgar în cazuri recalcitrante sau când azathioprina sau ciclofosfamida nu pot fi folosite.

Metotrexatul a fost folosit în doze mari (125-420 mg/ săptămână) în asociere cu prednisolonul (40-240 mg zilnic), dar efectele secundare erau importante şi rata mortalității mare.

În doză medie de 12 mg/săptămână, adiționat corticosteroizilor, s-a dovedit eficient în cazuri recalcitrante de pemfigus vulgar, toleranța fiind bună.

Metotrexatul poate fi deci socotit un medicament adjuvant dacă nu poate fi folosită altă medicație eficace.

Ciclosporina a fost utilizată ca adjuvant al corticosteroizilor dar efectele nu s-au dovedit mai bune comparativ cu administrarea orală a metilprednisolonului singur. Efectele secundare au fost de asemenea mai importante.

Chlorambucilul oral, 4 mg/zi, a fost încercat la pacienți cu pemfigus vulgar care nu au răspuns la alte combinații de corticosteroizi/ imunosupresive, dovedindu-se eficient şi scăzând titrul anticorpilor serici.

- **Sărurile de aur:** sodiutiomalatul de aur poate fi eficient în terapia pemfigusului, dar este infrecvent folosit astăzi. Efectele secundare sunt erupții maculoase sau papuloase, supresia măduvei, nefrotoxicitatea.

Pot fi socotite o alternativă pentru medicamente mult mai bine statuate dar care nu pot fi folosite.

- **Plasmafereza** în asociere cu imunosupresive (pentru a preveni recreşterea autoanticorpilor) şi/ sau precedând pulseterapia intravenoasă cu doze mari de corticosteroizi este eficientă în multe cazuri.
- **Agenții biologici**

Rituximabul, un anticorp monoclonal antiC20, cu acțiune pe limfocitele B, precursoare ale plasmocitelor producătoare de anticorpi, se administrează intravenos (375 mg/m^2), o dată pe săptămână, 4 săptămâni, putându-se repeta cura peste 6 luni. Acțiunea apare la 1-2 luni de la începutul terapiei, remarcându-se de asemenea scăderea titrului anticorpilor antidesmogleină-3. Remisiunea obținută este uneori totală, alteori parțială. Efectele secundare sunt reprezentate în special de infecții severe. Este recomandat şi în pemfigusul paraneoplazic.

Daclizumabul, un anticorp monoclonal antiC25, cu afinitate mare pentru receptorul IL-2, se dovedeşte de asemenea eficient (în pemfigusul paraneoplazic).

- **alte opțiuni terapeutice:** nicotinamida şi tetraciclina, doxiciclina, dapsona/ sulfonamidele, imunoglobulinele intravenos, fotofereza extracorporeală ş.a.

Terapia topică

- băile prelungite zilnice sunt de ajutor în detaşarea crustelor.
- sulfadiazina de argint 1% este un medicament topic antimicrobian eficient.

- pentru pemfigusul bucal, alimentele moi, peria de dinți moale, pentru minimalizarea traumei locale; analgezice sau anestezice topice (benzidamina hidrocloridă 0,15%), utile pentru reducerea durerii; antiseptice topice (clorhexidină gluconat 0,2%), sunt indicate.
- corticosteroizii topici sunt adjuvanți ai tratamentului sistemic, pentru leziunile cutanate sub formă de soluție, creme, unguente. Elocomul® soluție (mometason furoat) s-a dovedit eficient în cazurile noastre cu eroziuni dureroase pe mucoasa bucală (3-4 aplicații zilnice pentru 5-10 minute). Betametasonul sodiu fosfat solubil (0,5 mg pe tabletă dizolvat în 10 ml apă) poate fi folosit de 4 ori/ zi păstrând soluția în gură 5 minute. Triamcinolonul acetonid 0,1% în pastă adezivă (Adcortyl în Orabase®) poate fi folosit pentru eroziuni izolate. Spray cu beclometazon dipropionat (50-200 µg) sau budesonid (50-200 µg) poate fi pulverizat pe eroziuni izolate, persistente.
- ciclosporina topic (100 mg/ml) poate fi de oarecare beneficiu.
- pimecrolimus cremă topic poate fi încercat pe eroziuni cutanate şi bucale persistente.

1.7. **Evoluție şi prognostic**

Netratat pemfigusul vulgar este fatal în 1-2 ani. Pemfigusul foliaceu şi pemfigusul eritematos sunt mai benigne.

Sub tratamentul adecvat se pot obține remisiuni de durată, fiind necesare doze minime de corticosteroizi pentru a controla boala (bule ocazionale sunt admise). Decizia opririi tratamentului de întreținere este clinică dar de asemenea histologică (imunofluorescență directă).

Prognosticul pemfigusului paraneoplazic depinde de tratamentul neoplaziei asociate, remisiunea apărând după 1-2 ani de la intervenția chirurgicală.

2. Pemfigoidul bulos

2.1. Definiție:

Pemfigoidul bulos este o boală buloasă a bătrânului produsă prin mecanism autoimun, identificată şi denumită astfel de Lever în 1953.

2.2. Aspecte clinice:

Boala începe cu plăci eritematoase şi edematoase, urticaria-like. După mai multe zile sau săptămâni apar bule mari, cu lichid clar, uneori hemoragic, sub tensiune, atât pe plăcile lezionale cât şi pe pielea clinic normală. Ele lasă eroziuni, care nu au tendință la extindere prin periferie şi se vindecă spontan cu începere din centru, cu hiperpigmentație, dar nu cu cicatrici.

Plăcile eritematoase sunt uneori serpiginoase, cu bule la periferie.

Leziunile au predilecție pentru ariile flexurale, incluzând pliurile inghinale, fosele antecubitale şi poplitee, axilele, dar pot fi extinse pe tegument.

Atingerea membranelor mucoase este întâlnită în 10-35% din cazuri, după unii în 2/3 din cazuri, fiind aproape întotdeauna limitată la mucoasa orală, cu bule şi eroziuni minore. Interesarea vermillon-ului buzelor este rară, spre deosebire de eritemul polimorf. Atingerea faringelui, laringelui, mucoasei nazale, vulvei, uretrei şi ochiului sunt rare.

Pruritul şi durerea preced dezvoltarea bulelor. Starea generală rămâne relativ bună.

Au fost descrise unele variante ale pemfigoidului bulos: dishidroziformă (o erupție veziculoasă limitată la plante), veziculoasă (bule mici, cu lichid sub tensiune, grupate), nodulară (papule şi noduli), vegetantă, eritrodermică, eritem inelar-like, nonbuloasă (erupție urticariană sau vezicule pruriginoase), pretibială etc. Pacienții cu leziuni localizate, comun la gambe (pretibial), pot prezenta uneori evoluția către o formă generalizată de boală.

Pemfigoidul bulos este remarcat obişnuit la persoanele în vârstă (peste 70 ani), dar poate afecta de asemenea pacienți tineri şi copii. Debutul la copii este în multe cazuri cu bule ale mâinilor şi picioarelor şi atingerea facială este de asemenea prezentă. La tinere fete, o localizare particulară este aceea vulvară şi perivulvară.

O erupție buloasă similară cu pemfigoidul bulos se poate dezvolta la unii pacienți cu lichen plan (lichen planus pemphigoides).

2.3. Investigații de laborator

- citologia (citodiagnosticul Tzanck): celulele epidermice nu sunt prezente în frotiul obținut prin raclarea fundului bulei; în lichidul din bulă sunt prezente eosinofile.
- histologia: biopsia unei bule proaspete arată o bulă subepidermică, fără necroză epidermică şi un infiltrat dermic superficial conținând limfocite, histiocite, multe eosinofile.

Biopsia unei bule apărute pe o bază eritematoasă şi edematoasă arată un infiltrat mai extensiv. Eosinofilele sunt prezente în lichidul din bulă, iar neutrofilele pot fi în infiltrat, dar spre deosebire de dermatita herpetiformă, nu formează microabcese în vârful papilelor dermice.

În leziunile de debut urticaria-like este un infiltrat dermic superficial cu limfocite, histiocite şi eosinofile şi un edem al dermului papilar. La joncțiunea dermo-epidermică sunt eosinofile degranulate şi o separare precoce a unor celule bazale de membrana bazală, cu/ sau fără spongioză eosinofilică.

Microscopia electronică precizează că bulele din pemfigoidul bulos se formează în lamina lucida, între membrana celulelor bazale şi lamina densa. Filamentele de ancorare şi hemidesmosomii dispar, apoi se produce fragmentarea şi dispariția laminei densa, prin degranularea leucocitelor.

Degranularea mastocitelor în apropierea membranei bazale este de asemenea remarcată.

- imunofluorescența directă în pielea lezională şi perilezională demonstrează depozite de IgG şi/ sau fracțiunea C3 a complementului într-o bandă liniară fină, omogenă în lungul joncțiunii dermoepidermice. Fracțiunea C3 este detectată la aproape toți pacienții, uneori fiind singurul imunoreactant. Prin metoda clivării cu soluție salină (ClNa, 1 M), reactanții sunt găsiți primar de partea epidermică.
- imunofluorescența indirectă evidențiază la 80% din pacienți autoanticorpi circulanți de tip IgG capabili să se lege de zona membranei bazale a pielii umane normale sau de alte substrate epiteliale (esofag de maimuță). Mulți din pacienții cu autoanticorpi antimembrană bazală circulanți de tip IgG au de asemenea autoanticorpi antimembrană bazală de tip IgE în ser. Autoanticorpii serici fixează frecvent complementul. Imunofluorescența indirectă pe piele clivată prin soluție salină evidențiază că autoanticorpii reacționează cu partea epidermică. Aceasta diferențiază de autoanticorpii din epidermoliza buloasă câştigată care se leagă de partea dermică a clivajului, ca şi de cei din pemfigoidul cicatricial.

În afară de fracțiunea C3 pot fi depuse în zona membranei bazale şi alte componente ale căii clasice sau alterne a complementului ca şi proteina regulatoare a complementului β1H.

2.4. Patofiziologie şi etiologie

Mecanismul autoimun este sugerat în pemfigoidul bulos.

Studiile imunoelectronomicroscopice au localizat antigenele pemfigoidului bulos în hemidesmosom, autoanticorpii legându-se atât în interiorul celulei de placa hemidesmosomului cât şi în afara celulei de partea extracelulară a hemidesmosomului.

Au fost evidențiate două antigene ale pemfigoidului bulos: antigenul 1 al pemfigoidului bulos (BPAG1 sau BPAG1e) sintetizat de keratinocit, o proteină intracitoplasmatică a plăcii hemidesmosomale de 230 kDa şi antigenul 2 al pemfigoidului bulos (BPAG2) sau colagen tip XVII, o proteină transmembranară hemidesmosomală de 180 kDa, cu un domeniu extracelular de colagen, localizat pe filamentele de ancorare. Autoanticorpii de la multe cazuri de pemfigoid bulos recunosc un epitop numit NC16a, într-o mică regiune necolagenică a BPAG2 din afara membranei. Testarea prin ELISA a reactivității serului bolnavului față de domeniul NC16a al BPAG2 este sensibilă şi specifică pentru diagnostic şi se corelează cu activitatea bolii.

Anticorpii dirijați față de BPAG2 sunt de asemenea remarcați în pemfigoidul gestationis, pemfigoidul cicatricial, boala IgA liniar, lichenul plan pemfigoid.

Autoanticorpii de tip IgG din pemfigoidul bulos, în special antiBPAG2 sunt patognomonici, aşa cum remarcă studii experimentale pe animale şi studii in vitro, pe piele umană normală. Ei se leagă de antigen în zona laminei lucida şi fixează complementul. Activarea complementului pe calea clasică determină aderența leucocitelor la membrana bazală, cu degranularea acestora şi separarea dermo-epidermică.

În caz de boală în activitate antiBPAG2 sunt de tip IgG1, o subclasă capabilă să fixeze complementul. În caz de remisiune, antiBPAG2 sunt de tip IgG4 şi nu fixează complementul. AntiBPAG2 de tip IgE joacă de asemenea un rol în formarea bulelor, legându-se atât de membrana bazală cât şi de suprafața mastocitelor prin fragmentul Fc. Mastocitele sunt activate şi degranulate şi eliberează factori chemotactici pentru eosinofile. Eosinofilele se acumulează în derm şi eliberează mediatori care facilitează injuria în regiunea laminei lucida. Acțiunea enzimelor distructive tisulare (gelatinază, elastază, alte proteaze) şi a speciilor reactive de oxigen produce separarea dermo-epidermică şi formarea bulelor.

Rolul antiBPAG1 nu este bine stabilit în producerea bulelor. Anticorpii de acest tip ar fi implicați după lezarea membranei bazale, aşa cum sugerează modele experimentale pe animal.

Etiologia pemfigoidului bulos nu este precizată.

Supraexpresia alelelor de clasă II din sistemul MHC, DQbeta1*0301, sugerează că apariția bolii este limitată la indivizi cu anumite gene ale răspunsului imun.

Unele medicamente pot induce pemfigoid bulos: penicilamina, penicilina, captoprilul, furosemidul, sulfasalazina, enalaprilul, acidul nalidixic ş.a.

Pemfigoidul bulos poate fi asociat cu alte boli ca diabetul zaharat, psoriazisul, lichenul plan, dermatomiozita, artrita reumatoidă, colita ulcerativă, myastenia gravis, neoplazii etc.

2.5. Diagnostic diferențial

- pemfigoidul cicatricial, epidermoliza buloasă câştigată, pemfigoidul gestationis, dermatita herpetiformă, dermatoza IgA linear, pemfigusul vulgar, pemfigusul benign familial, eritemul polimorf, erupțiile fixe buloase medicamentoase diseminate, impetigo bulos, lupusul eritematos sistemic bulos, dishidrozisul, eczema, bulele de fricțiune, urticaria (în faza inițială) ş.a.

2.6. Tratament

Terapia sistemică

- corticosteroizii: boala răspunde la doze relativ joase (prednisonul 0,5 mg/kg/zi inițial şi reducerea progresivă). Alte scheme includ prednisolonul sau prednisonul, începând cu 1 mg/kg/zi şi continuându-

se cu această doză până la oprirea formării de noi bule, apoi scăzându-se gradual, în funcție de evoluția clinică. Poate fi folosită la început şi o doză uniformă de 60 mg/ zi sau chiar 20-40 mg/ zi, fără a se ține cont de greutate.

În cazuri severe s-a folosit pulseterapia cu metilprednisolon, urmată de prednison per os, dovedindu-se eficientă.

Complicațiile datorate terapiei cu corticosteroizi sistemic, la persoane în vârstă, ca osteoporoza, diabetul cortizonic, imunosupresia ş.a. pot fi însă severe. De aceea este necesară minimalizarea dozei totale şi a duratei tratamentului.

- imunosupresivele: azathioprina, metotrexatul, ciclofosfamida, ciclosporina A, micofenolatul mofetil, chlorambucilul, leflunomidul etc. pot controla boala în cazuri severe, obişnuit asociate corticosteroizilor, ca o medicație adjuvantă.

  Azathioprina este cel mai folosit medicament după corticosteroizi. Doza de imunosupresiv trebuie să fie optimizată, ținând cont de eficiență şi riscul mielosupresiei, prin măsurarea prealabilă a activității thiopurin metiltransferazei.
- nicotinamida în combinație cu tetraciclina pot fi ocazional eficiente. Dozele optime nu sunt stabilite. Pot fi folosite tetraciclina, doxiciclina, minociclina.
- dapsona şi sulfonamidele (sulfapiridina sau sulfametoxipiridazina): pot fi folosite ca tratamente singulare sau în asociere cu corticosteroizi topici. Rata răspunsului se situează între 15 şi 45%.

  Deficiența în glucoz-6-fosfat dehidrogenază predispune la efecte secundare hematologice la anumite rase.

  Aceste medicamente trebuie să fie luate în considerație numai dacă alte terapii sunt ineficiente sau contraindicate.
- eritromicina poate fi încercată în particular la copii şi în asociere cu terapia topică cu corticosteroizi. Efectul benefic apare în 1-3 săptămâni de la începerea tratamentului.
- imunoglobulinele intravenos, singure sau asociate tratamentului oral cu prednisolon, pot produce ocazional remisiuni dramatice, dar tranzitorii.
- plasmafereza (schimburile plasmatice) în asociere cu imunosupresivele a fost uneori eficientă. Poate fi folosită în cazuri rezistente.

Terapia topică

- corticosteroizii topici cu potență mare pot fi eficienți în pemfigoidul bulos localizat, ca terapie singulară.

  Studii mai recente au demonstrat că terapia topică cu steroizi superpotenți are efecte bune în forme moderate sau severe de boală, ca şi în forme extensive. Clobetasolul propionat 0,05% cremă, aplicat

de 2 ori/ zi, în cantitate de 40 g/ zi, este mai eficient decât prednisonul inițiat în doză de 1 mg/kg/zi. Acțiunea în acest caz este atât topică, cât şi sistemică prin absorbția semnificativă a compusului. Efectele secundare sunt uşoare (infecții cutanate, atrofie).

2.7. Evoluție şi prognostic:

Activitatea bolii poate diminua spontan după mai multe luni sau ani. Unii pacienți mor în 6 luni – 1 an de la diagnostic. Forma copilului se atenuează în mai puțin de 1 an.

Sub tratament răspunsul este uzual complet. Recăderile apar la oprirea terapiei în 10-15% din cazuri.

3. Dermatita herpetiformă (boala Duhring-Brocq)

3.1. Definiție:

Este o boală buloasă subepidermică, cronic recurentă, intens pruriginoasă.

3.2. Aspecte clinice

Boala se întâlneşte mai ales între 20 şi 55 ani, dar poate debuta la orice vârstă, incluzând copilăria.

Leziunile cutanate: leziunile inițiale sunt papule eritematoase, plăci urticaria-like sau mai comun vezicule (bule mici). Apoi, pe plăcile eritematoase şi edematoase se dezvoltă bule mici, grupate herpetiform, în buchete. Dar pot fi de asemenea multe leziuni individuale, diseminate.

Leziunile sunt simetric distribuite pe suprafețele de extensie. Zonele de predilecție sunt coatele, antebrațele, genunchii, fesele, umerii, ceafa, scalpul, fața, pliul axilar posterior, regiunea sacrată. Rar sunt atingeri palmare şi plantare. Erupția este caracteristic polimorfă.

Simptomele subiective (arsuri, înțepături, prurit, durere) preced uzual cu 8-12 ore apariția de noi leziuni.

Leziunile mucoase: leziunile membranelor mucoase nu sunt comun întâlnite. Mucoasa orală este rar atinsă, de asemenea laringele (răguşeală).

Alte manifestări

Manifestările gastrointestinale: o enteropatie gluten-sensibilă, cu atrofia vilozităților şi malabsorbție este prezentă la majoritatea pacienților. Clinic, simptome semnificative de boală celiacă (steatoree) sunt rar prezente. Investigațiile relevă rar absorbție normală a D-xilozei (10-33% din pacienți) şi anemie secundară deficienței în fier sau folat, secundară malabsorbției. Modificările histologice sunt similare cu acelea din enteropatia gluten-sensibilă

izolată (neasociată cu dermatita herpetiformă), dar mai reduse (anomalia celulelor epiteliale, infiltrat limfo-plasmocitar localizat în lamina propria).

Limfomul gastro-intestinal asociat enteropatiei a fost raportat cu o frecvență crescută.

Intoleranța la lapte şi enteropatia cu pierderi de proteine, aclorhidria şi gastrita atrofică, atrofia splenică au fost remarcate.

Dezordinile tiroidiene sunt crescute ca incidență la pacienții cu dermatită herpetiformă.

Alte manifestări autoimune ca lupusul eritematos, sindromul Sjögren, vitiligo, diabetul insulino-dependent, pot fi asociate, legat de incidența crescută a haplotipului ancestral 8.1.

Incidența crescută a manifestărilor maligne interne este de asemenea semnalată. Limfoamele non-Hodgkin pot fi de asemenea asociate.

3.3. Investigații de laborator

- citologia (citodiagnosticul Tzanck): celulele epidermice nu sunt prezente pe frotiul obținut după raclarea fundului bulei; în lichid elementele celulare predominente (până la 100%) sunt eosinofilele.
- histologia: în leziunile proaspete histologia relevă edem, neutrofile şi eosinofile în vârful papilelor dermice şi formarea de microabcese, uneori separarea vârfului papilelor de epiderm. În dermul superior şi mijlociu este un infiltrat limfohistiocitar în jurul vaselor, uneori neutrofile şi unele eosinofile.

  În leziunile vechi sunt bule subepidermice, microscopia electronică precizând că acestea se formează deasupra laminei densa.

  Biopsia mucoasei jejunale evidențiază atrofia vilozităților, infiltrat limfoplasmocitar.
- imunofluorescența directă în pielea perilezională şi neatinsă relevă depozite de IgA singură sau asociată cu C3 (uneori C5 şi alte componente ale căii alterne a complementului), aranjate granular în vârful papilelor dermice. Ocazional sunt detectate depozite de IgM şi IgG, cu aceeaşi distribuție. Subclasa IgA1 este predominantă. Aceste depozite pot fi focale, prezente mai ales în pielea anterior atinsă sau în pielea perilezională.
- imunoelectronmicroscopia detectează IgA singură sau în asociere cu C3, IgG sau IgM, în dermul superior. IgA a fost inițial asociată cu benzile de microfibrile şi fibrilele de ancorare ale dermului papilar, imediat sub lamina bazală. Studii mai recente au indicat că unele sau majoritatea depozitelor de IgA sunt legate de componente nefibrilare din piele şi alte structuri conjunctive.
- imunofluorescența indirectă: anticorpii anti-membrană bazală sunt nedetectabili.

Complexele imune conținând IgA, autoanticorpii antigliadină (o proteină din grâu, secară, orz), antireticulină şi antiendomisium (substanță intermiofibrilară din muşchiul neted) sunt detectați în ser. Recent s-a demonstrat că anticorpii antiendomisium au specificitate pentru transglutaminaze, în special transglutaminaza epidermică.

Anticorpii antitiroidieni microsomali şi anticorpii antinucleari pot fi de asemenea decelați cu incidență crescută.

- studiile de imunogenetică au relevat o frecvență mai mare a HLAD3, DQW2, B8, A1.
- patch testul cu iodură de K 50% în vaselină produce o bulă în caz de boală activă.

3.4. Patofiziologie şi etiologie

Factorii implicați în patofiziologia bolii sunt variați:

- frecvența mare a antigenelor HLAD3, DQW2, B8, A1;
- identificarea autoanticorpilor față de transglutaminaza epidermică, autoantigenul dominant din dermatita herpetiformă. În enteropatia gluten-sensibilă izolată autoanticorpii se leagă de transglutaminaza tisulară.
- rolul complexelor imune de tip IgA antitransglutaminază epidermică;
- relația dintre dezordinea autoimună mediată de IgA şi enteropatia gluten-sensibilă;
- rolul bolii gastro-intestinale în dermatita herpetiformă, evidențiat prin rezoluția atât a leziunilor cutanate, cât şi a anomaliilor intestinale prin dietă lipsită de gluten. La pacienții fără manifestări gastrointestinale, ingestia largă de gluten induce atingerea digestivă;
- creşterea limfocitelor T la nivelul mucoasei jejunale, cu o producție crescută de IL-4, comparativ cu enteropatia gluten-sensibilă izolată în care este crescută expresia interferonului γ.

  Nivelul seric al receptorului IL-2 ca şi al IL-8 sunt crescute în dermatita herpetiformă.

  Expresia selectinei E endoteliale este crescută în piele, ca şi expresia CD11b pe neutrofilele circulante.

  Astfel, răspunsul imun al mucoasei intestinale determină modificări inflamatorii cutanate necesare pentru apariția leziunilor din dermatita herpetiformă.
- depozitele granulare de IgA sunt prezente în pielea pacienților cu dermatită herpetiformă, dar nu la pacienții cu enteropatie gluten-sensibilă izolată. Nu este sigur demonstrat însă că depozitele de IgA din piele joacă un rol în patofiziologia formării bulelor, ele fiind prezente oriunde, nu numai în zona lezională. Ar fi necesari şi alți factori adiționali pentru inițierea leziunilor. S-a demonstrat de exemplu

experimental că o traumă minoră cutanată determină creşterea expresiei IL-8 şi selectinei E, ceea ce predispune la apariția unui infiltrat inflamator neutrofilic. Localizarea leziunilor din dermatita herpetiformă pe zone traumatizate ar sugera de asemenea că producția locală a unor citokine/ chemokine ar fi unul din factorii inductori ai leziunilor procesului patologic. Citokinele, chemokinele, proteazele determină formarea bulelor prin acțiunea lor şi prin inducerea eliberării de către celulele bazale a colagenazelor, stromelizinei-1 şi altor enzime implicate de asemenea în formarea bulelor.

Oricare ar fi mecanismul implicat în depunerea IgA în piele la pacienții cu dermatită herpetiformă, calea comună finală pentru apariția leziunilor cutanate poate fi activarea complementului pe cale alternă, chemotaxia neutrofilelor, eliberarea de enzime, distrugerea tisulară şi dezvoltarea leziunilor caracteristice ale bolii.

3.5. Diagnosticul diferențial

- pemfigoidul bulos, dermatoza IgA linear, pemfigusul vulgar, eczema, urticaria, eritemul polimorf, dermatoza acantolitică tranzitorie ş.a.

3.6. Tratament

- sulfonele: cea mai eficientă este diaminodifenilsulfona (Dapsona®) oral, 100-150 mg/ zi la adult; odată răspunsul favorabil obținut, este necesară o doză de întreținere de 25-50 mg/ zi pentru mai mulți ani. Ocazional sunt necesare doze mai mari (300-400 mg/zi) pentru tratamentul inițial, de asemenea doza de întreținere de 25mg/ săptămână poate fi suficientă. Efectele secundare sunt: methemoglobinemia, anemia hemolitică (la pacienții cu deficiență în glucz-6-fosfat), leucopenia, cefaleea, rar agranulocitoza, neuropatia periferică, letargia.

  Strategiile posibile pentru creşterea toleranței pacientului şi prevenirea toxicității hematologice includ antioxidanți ca vitaminele E şi C şi inhibitori metabolici ca cimetidina, methemoglobinemia fiind semnificativ redusă. De asemenea divizarea dozelor zilnice diminuă „pulsul" caracteristic de methemoglobină.
- sulfapiridina, oral, 0,5 g de 2 ori/ zi, la pacienții care nu tolerează dapsona, la pacienții în vârstă şi la cei cu probleme cardiace şi pulmonare. Doza este apoi redusă dacă este posibil. Efectele secundare sunt: grețuri, letargie, anemie hemolitică, supresie medulară.
- sulfametoxipiridazina, oral, 0,5-1 g/ zi poate fi de asemenea folosită;
- colchicinele pot controla unii pacienți;

- tetraciclina şi nicotinamida pot fi încercate;
- dieta fără gluten, urmată strict, poate reduce doza zilnică de dapsonă sau chiar să stopeze medicaţia.

  Atingerea intestinală, alături de aceea cutanată, este influenţată de această dietă.
- alte diete: au fost încercate diete elementare cu aminoacizi liberi, polizaharide cu lanţuri scurte, mici cantităţi de trigliceride, cu rezultate bune în câteva săptămâni, chiar şi la pacienţi cu un consum mare de gluten. Acest tip de dietă este însă greu de suportat o perioadă mai mare de timp.

  O dietă bogată în proteine, nelimitată în grăsimi, cu hidrocarburi reduse (Atkins) a dus la dispariţia completă a leziunilor cutanate.

3.7. Evoluţie şi prognostic

Evoluţia bolii fără tratament este marcată de pusee repetate de apariţie a leziunilor, însoţite de prurit intens, remisiunile spontane fiind de durată scurtă.

Prognosticul vital este bun.

4. Pemfigoidul cicatricial (pemfigoidul benign al mucoaselor)

4.1. **Definiţie:** este o dermatoză buloasă autoimună, subepitelială, cu evoluţie cronică, care atinge de predilecţie mucoasele (bucală, oculară), determinând sechele cicatriciale importante.

4.2. **Aspect clinic: afectează mai ales persoanele în vârstă.**

Mucoasa bucală este cel mai frecvent interesată, întotdeauna prima şi putând fi singura atinsă. Leziunile sunt eroziuni şi ulceraţii, rar fiind vizibile bulele. Sunt atinse în special gingiile, mucoasa jugală, palatul, mai rar pilierii amigdalieni, limba, buzele. Frecvent este remarcat aspectul de gingivită descuamativă. Leziunile evoluează spre cicatrici reticulare, fine, albicioase. În cazuri severe pot apare aderenţe între mucoasa jugală şi gingie, între limbă şi planşeul bucal, în jurul uvulei şi pilierilor amigdalieni. Pot apare complicaţii dentare şi căderea dinţilor.

Atingerea oculară debutează ca o conjunctivită unilaterală, apoi bilaterală, însoţită de arsuri, senzaţie de corp străin. Bule conjunctivale sunt rar remarcate, putând fi pe conjunctiva tarsală superioară (evidenţiate la întoarcerea pleoapei). Evoluţia este spre cicatrici, ducând la simblefaron, entropion şi trichiasis, în cazuri severe la abraziuni corneene şi ankiloblefaron. Interesarea corneei duce la opacifiere şi cecitate. pot fi prinse canalele lacrimale, secreţia lacrimală este redusă, cu modificarea conţinutului de

mucus. Alte mucoase interesate sunt: nasofaringiană, laringiană, esofagiană, traheală, genitală, anală, uretrală etc. Sechelele cicatriciale duc rar la stenoză şi stricturi esofagiene, stenoză anală, uretrală.

Leziunile cutanate, reduse numeric sunt veziculo-bule care apar pe o bază eritematoasă şi/ sau urticariană, fiind localizate pe scalp, gât, față, trunchi superior.

Ca varietăți clinice remarcate sunt: pemfigoidul cicatricial al copilului, forma localizată Brunsting-Perry, pemfigoidul cicatricial bucal, forma oculară (lent sau rapid evolutivă), forma diseminată (asemănătoare cu epidermoliza buloasă câştigată), forma iatrogenă.

Asocierea pemfigoidului cicatricial cu neoplazii profunde este semnalată.

4.3. Investigații de laborator

- histologie: microscopia optică evidențiază în pielea lezională şi în atingerea mucoasă, bule subepidermice şi un infiltrat inflamator dermic cu limfocite şi histiocite; în leziunile cutanate sunt şi neutrofile şi eosinofile, în număr variabil, iar în cele mucoase plasmocite. În leziunile cutanate vechi se mai remarcă proliferare fibroblastică şi fibroză lamelară.

  Microscopia electronică precizează clivajul în lamina lucida, cu distrugerea parțială sau totală a laminei bazale în leziunile vechi. Bulele sunt situate puțin mai jos decât în pemfigoidul bulos.
- imunopatologie:
  - imunofluorescența directă în pielea normală perilezională evidențiază depozite omogene liniare de IgG (predominant IgG4) şi C3, uneori IgA, IgM şi/ sau fibrină, în lungul membranei bazale. Fluorescența este mai frecvent pozitivă la nivelul mucoaselor. Sensibilitatea metodei creşte prin folosirea pielii separate cu ClNa 1M.
  - imunofluorescența indirectă pe piele sau mucoasă intactă pune în evidență autoanticorpi circulanți de tip IgG (şi/ sau IgA) dirijați față de membrana bazală. Pe pielea normală separată, autoanticorpii se leagă pe partea epidermică sau pe ambele părți ale zonei de clivaj.
  - imunoelectronomicroscopia localizează antigenele pemfigoidului cicatricial la nivelul laminei lucida, fiind molecule cu greutate moleculară între 120 şi 290 kDa.

  Studiile imunohistochimice şi de transfer pasiv au precizat că antigenul major al pemfigoidului cicatricial este BPAG2, alte antigene fiind laminina 5, integrinele β4 şi α6, colagenul tip VII, BPAG1.

4.4. Patofiziologie şi etiologie

Autoanticorpii dirijați față de antigene din membrana bazală dermo-epidermică sunt implicați în producerea manifestărilor din pemfigoidul cicatricial.

Factorii etiologici nu sunt bine precizați: terenul genetic (asocierea cu HLA DQB1*0301), factori externi diverşi (infecțioşi, radiații ionizante, factori chimici – D-penicilamina, chinidina ş.a.) au fost luați în discuție.

4.5. Diagnostic diferențial

Pemfigoidul cicatricial trebuie să fie diferențiat de alte boli buloase autoimune (pemfigus vulgar, pemfigoid bulos, epidermoliză buloasă câştigată, pemfigus paraneoplazic, dermatoză IgA liniar), lupus eritematos bulos, lichen plan pemfigoid, erupții buloase medicamentoase, lichen scleros (în regiunea genito-anală) ş.a.

4.6. **Tratament: trebuie** să fie adaptat localizării leziunilor, ritmului recurențelor, prezenței patologiei asociate.

Tratamentul sistemic include:

- corticosteroizii, în doze mici în formele uşoare şi medii (20-60 mg/zi prednison) şi mari în formele severe (80 mg/zi prednison).
- imunosupresivele (azathiorpina, ciclofosfamida, micofenolatul mofetil) asociate corticosteroizilor în formele severe cu atingeri oculare (acut progresive), faringiene, laringiene, esofagiene, urogenitale etc. Prednisonul este scăzut gradual în decursul a 6 luni, tratamentul de întreținere cu un agent alternativ 6-12 luni. Această terapie combinată poate opri evoluția atingerii oculare, limitând sechelele cicatriciale şi permițând remisiuni de durată.
- imunoglobulinele intravenos 2 g/kg, 2-3 zile, la fiecare 2-6 săptămâni, pentru 4-6 luni, pot fi încercate.
- agenții biologici, inhibitori ai TNFα (etanercept, infliximab) sau care leagă CD20 (rituximab), sunt indicați în forme particular de severe de boală.

Tratamentul topic: este individualizat în funcție de localizarea leziunilor.

- pentru leziunile bucale: corticosteroizi topici (soluție sau în orabase), inhibitori de calcineurină (tacrolimus, pimecrolimus: gel, în orabase), corticosteroizi intralezional (triamcinolon acetonid) pentru leziuni rezistente ale limbii şi palatului, igienă locală riguroasă.
- pentru leziunile oculare: lacrimi artificiale, instilații oculare cu preparate de corticosteroizi, igienă riguroasă.

Tratamentul chirurgical: debridare cu îndepărtarea țesuturilor devitalizate şi corectarea sechelelor.

4.7. Evoluție şi prognostic: evoluția este cronică progresivă, remisiunile spontane fiind rare. Tratamentul poate preveni sechelele cicatriciale importante.

5. Dermatoza IgA linear şi boala buloasă cronică a copilăriei

Dermatoza IgA linear este o dermatoză buloasă autoimună rar remarcată, definită prin prezența de depozite lineare de imunoglobulină A la nivelul membranei bazale dermo-epidermice.

Debutul este obişnuit după 40 ani, erupția cutanată fiind polimorfă (papule, vezicule, bule). Leziunile se dispun simetric pe părțile de extensie, incluzând coatele, genunchii, fesele. Pruritul este variabil ca intensitate.

Aspectul clinic poate fi uneori asemănător pemfigoidului bulos, sau eritemului polimorf sau necrolizei toxice epidermice (atingeri cutanate şi mucoase extensive).

Boala buloasă cronică a copilăriei apare sub vârsta de 5 ani. Leziunile cutanate sunt bule mari cu lichid sub tensiune, pe o bază eritematoasă, grupate în buchete. Leziuni noi pot apare în jurul bulelor mai vechi, ca un guleraş în formă de cârnăcior. Localizările de predilecție sunt perineu, fese, perioral. Simptomele subiective (prurit, usturime) pot fi importante, apărând odată cu dezvoltarea leziunilor.

Atingerea mucoasă este importantă în ambele manifestări, putând fi eroziuni şi ulcerații bucale, atingeri conjunctivale asemănătoare acelora din pemfigoidul cicatricial, mai rar faringiene, laringiene etc.

Dermatoza IgA linear nu este obişnuit asociată cu enteropatie glutensensibilă şi atrofia vilozităților intestinale. Se poate remarca însă asocierea cu o colită ulcerativă, afecțiuni maligne. Boala buloasă cronică a copilăriri poate fi asociată cu boală cronică granulomatoasă.

Histologic atât dermatoza IgA linear, cât şi boala buloasă cronică a copilăriri prezintă o bulă subepidermică şi colecții de neutrofile în lungul membranei bazale şi în vârful papilelor dermice. Microscopia electronică precizează că bulele se formează fie în lamina lucida, fie sub lamina densa. Imunofluorescența directă evidențiază depozite lineare de IgA la nivelul membranei bazale, adițional IgG şi rar C3. Imunofluorescența indirectă pe piele normală separată demonstrează anticorpi circulanți IgA în titru scăzut, dirijați față de partea epidermică a membranei bazale, uneori pe partea dermică. Imunoelectronomicroscopia a precizat 3 tipuri distincte de depunere a imunoreactanților în dermatoza IgA linear: în lamina lucida (similar pemfigoidului bulos), în şi sub lamina densa (ca în epidermoliza buloasă câştigată), deasupra şi sub lamina densa. În boala buloasă cronică a copilăriei depozitele imune sunt fie în lamina lucida, fie sub lamina densa. Antigenele

țintă sunt colagenul tip XVII (din ectodomeniul BPAG2) regiunea NC-16A, dar şi alte antigene LAD285, BPAG1 etc.

Etiologia dermatozei IgA linear şi bolii buloase cronice a copilăriei nu este precizată. Vancomicina a fost incriminată la un număr mic de pacienți cu dermatoză IgA linear. Infecțiile pot fi suspectate în caz de prevalență a semnelor generale (febră, artralgii, erupție cutanată importantă). Asocierea cu anumite alele HLA este controversată.

Diagnosticul diferențial include: dermatita herpetiformă, pemfigoidul bulos, pemfigoidul cicatricial, epidermoliza buloasă câştigată, rar necroliza toxică epidermică, lupusul eritematos bulos, lichenul plan bulos etc.

Tratamentul dermatozei IgA linear cu dapsonă sau sulfapiridină permite controlul bolii la majoritatea pacienților. În puține cazuri se recurge la doze mici de prednison. Dieta lipsită de gluten nu este eficientă.

Boala buloasă cronică a copilăriei este cel mai adesea autolimitată, remisiunea remarcându-se în 2 ani de la debut. Rar poate persista până la pubertate, mai puțin severă. Dapsona sau sulfapiridina sunt medicația de elecție, uneori fiind necesare doze mici de prednison asociate. Alte medicații ca micofenolatul mofetil, imunoglobulinele intravenos pot fi încercate la pacienți intoleranți la dapsonă sau care nu răspund la medicația obişnuită. Antibioticele (eritromicina, dicloxacilina) şi sulfonamidele au fost de asemenea eficiente în unele cazuri.

6. Epidermoliza buloasă dobândită

6.1. Definiție

Epidermoliza buloasă câştigată este o dermatoză buloasă subepidermică autoimună rară, fără predispoziție genetică, de etiologie neprecizată.

6.2. Tablou clinic

Forma clasică a bolii se prezintă cu fragilitate cutanată, bule cu lichid sub tensiune, uneori hemoragic, pe piele neinflamată, dispuse obişnuit pe zone traumatizate (coate, genunchi, dosul mâinilor, zona sacrată, degetele de la picior etc.), care se vindecă cu cicatrici şi formare de milium. Se pot asocia o alopecie cicatricială, distrofii unghiale, atingeri mucoase. Deşi aspectul seamănă cu porfiria cronică tardivă, nu sunt alte manifestări care sunt întâlnite în aceasta (fotodistribuție, leziuni sclerodermiforme, hirsutism), iar porfirinele urinare sunt normale). În schimb pot fi sechele similare cu acelea din epidermoliza buloasă distrofică (cicatrici hipo şi hiperpigmentate, alopecie cicatricială, fibroza degetelor, căderea unghiilor, stenoză esofagiană ş.a.).

Forma pemfigoid bulos-like, fără fragilitate cutanată, prezintă plăci eritematoase şi plăci urticaria-like, pe care pot apare sau nu bule sub tensiune, fiind interesate trunchiul, membrele, pliurile. Mucoasele pot fi atinse. Evoluează fără cicatrici şi fără formare de millium. Pruritul este prezent.
Forma pemfigoid cicatricial-like, se caracterizează prin atingere predominant mucoasă (bucală, oculară, esofagiană, genito-anală etc.), cu evoluție cicatricială.

Forma pemfigoid localizat Brunsting-Perry-like prezintă erupție veziculo-buloasă recurentă a capului şi gâtului, cicatrici reziduale, atingerile mucoase fiind discrete sau absente.

Forma tip dermatoză IgA linear, cu bule sub tensiune, aranjate inelar şi atingere mucoasă, poate fi de asemenea remarcată.

Epidermoliza buloasă dobândită este rar întâlnită la copil, putând fi similară cu dermatoza IgA linear, pemfigoidul bulos sau forma clasică a bolii. Atingerea mucoaselor este frecventă şi severă.

Asocierea cu alte manifestări autoimune (LES, artrită reumatoidă, tiroidită, timom, boală inflamatorie intestinală, diabet ş.a.) poate fi întâlnită.

6.3. Investigații de laborator

- histologia: microscopia optică evidențiază o separare netă între epiderm şi derm, bule subepidermice, infiltrat inflamator dermic, cu limfocite, monocite, neutrofile, eosinofile, mai redus sau mai important (în funcție de forma clinică).
- imunofluorescența directă, evidențiază în pielea perilezională depozite de IgG, dar de asemenea uneori de complement, IgA, IgM, properdină, factor B, într-o bandă liniară la joncțiunea dermo-epidermică. În porfiria cutanată cronică pot fi uneori depozite similare în bandă la joncțiunea dermo-epidermică, dar şi în jurul vaselor din derm.
- imunofluorescența directă pe piele separată precizează depunerea imunoreactanților pe planşeul dermic al separării.
- imunofluorescența indirectă pe pielea normală separată evidențiază legarea anticorpilor serici de partea dermică a separării, spre deosebire de pemfigoidul bulos în care autoanticorpii serici se leagă de partea epidermică.
- imunoelectronomicroscopia demonstrează depozitele imune în zona de sub lamina densa, în timp ce în pemfigoidul bulos sunt în lamina lucida sau hemidesmosomi.
- detectarea autoanticorpilor față de colagenul tip VII prin ELISA este mai sensibilă decât imunofluorescența sau western blot-ul şi specifică.

6.4. Patofiziologie

Epidermoliza buloasă dobândită este asociată cu autoimunitate față de colagenul tip VII din fibrilele de ancorare, etiologia perturbărilor autoimune nefiind precizată. Pacienții cu epidermoliză buloasă dobândită, de altfel ca şi aceia cu epidermoliză buloasă ereditară distrofică au un număr scăzut de fibrile de ancorare la joncțiunea dermoepidermică.

Autoanticorpii din epidermoliza buloasă dobândită se leagă de lanțurile α ale colagenului tip VII nou sintetizate (subdomeniul NC-1), astfel nu se mai formează structurile triplu helicoidale şi fibrilele de ancorare stabile.

6.5. Diagnosticul diferențial: porfiria cronică tardivă, pemfigoidul bulos, pemfigoidul cicatricial, pemfigoidul Brunsting-Perry, dermatoza IgA linear, LES bulos.

6.6. Tratament

- corticosteroizii sistemici (prednison 1-1,5, mg/kg), pot controla forma inflamatorie de boală, pemfigoid bulos-like.
- imunosupresivele: azathioprina, metotrexatul, ciclofosfamida, ciclosporina, acționează de asemenea în forma inflamatorie.
- colchicina în doze mari (0,6-3 mg/zi), poate fi folosită ca medicație de primă intenție, fiind bine tolerată. Diareea este însă efectul secundar datorat dozelor mari de medicament, toleranța fiind scăzută.
- imunoglobulinele intravenos pot fi încercate.
- agenții biologici, antiTNFα (infliximab) şi anticorpii anti celule B, au fost încercați pe un număr redus de cazuri cu oarecare beneficiu.
- măsurile de îngrijire: evitarea traumatismelor, toaleta riguroasă a plăgilor, evitarea expunerii prelungite la soare, tratamentul oricărei infecții cutanate etc.

7. Pemfigoidul gestationis (herpes gestationis)

7.1. Definiție

Pemfigoidul gestationis este o dermatoză buloasă autoimună subepidermică, rară, autolimitantă, intens pruriginoasă, a perioadei de graviditate şi postpartum.

7.2. Tablou clinic

Debutul este obişnuit în trimestrul al doilea al sarcinii (între lunile a 4-a şi a 7-a), posibil din primul trimestru sau imediat postpartum.

Pruritul poate precede debutul leziunilor cutanate cu zile sau săptămâni. Leziunile inițiale sunt papule şi plăci urticaria-like, dispuse tipic pe

abdomen (ombilical şi în jurul ombilicului), dar de asemenea atipic pe membre, palme sau tălpi. Erupția se extinde apoi pe trunchi şi membre, fața fiind respectată. Pe plăcile inițiale apar bule mici şi mari, sub tensiune, ca şi pe piele normală, ca şi în pemfigoidul bulos. Atingerile mucoase sunt rare.

Erupția cutanată dispare în 3 luni, în perioada postpartum, dar poate uneori persista mai mult.

Nou născuții pot prezenta o boală asemănătoare, uşoară şi autolimitată în peste 10% din cazuri. Unii au remarcat creşterea mortalității fetale. Asocierea cu mola hidatiformă şi choriocarcinom a fost semnalată.

7.3. Investigații de laborator

- histologie: microscopia optică relevă bule subepidermice, cu infiltrat inflamator polimorf dermic, conținând limfocite, histiocite, eosinofile. Eosinofilele pot fi dispuse în lungul joncțiunii dermo-epidermice. Microscopia electronică relevă modificări precoce în pielea normală perilezională, cu atingerea membranei celulelor bazale de partea dermică şi discretă degenerescență a celulelor. Leziunile eritematoase nonbuloase prezintă o degenerescență marcată a celulelor bazale, cu păstrarea laminei bazale. Leziunile buloase prezintă modificări degenerative importante ale celulelor bazale, lamina bazală fiind absentă sau formând baza bulei. Formarea bulei rezultă din distrugerea celulelor bazale, spre deosebire de pemfigoidul bulos în care separarea are loc între membrana celulelor bazale şi lamina bazală.
- imunofluorescența directă: depozite liniare omogene, întinse, de C3 în lungul membranei bazale în pielea perilezională, în 30-40% din cazuri; depozite discrete de IgG prezente concomitent; IgG1 este detectată cu anticorpi monoclonali, mai rar depozite de IgA, IgM, C1q, C4, C5, properdină, factor B.

  Imunofluorescența directă pe piele separată evidențiază depunerea anticorpilor în lungul părții epidermice a separării.
- imunofluorescența indirectă detectează anticorpi serici antimembrană bazală în 20% din cazuri, în titru scăzut. Prin tehnica de imunofluorescență indirectă cu fixarea complementului, majoritatea serurilor prezintă un factor capabil să fixeze complementul în lungul membranei bazale. Cu anticorpi monoclonali, aproape toate serurile prezintă anticorpi antimembrană bazală tip IgG1.
- metoda imunoenzimatică (ELISA) este mai specifică decât imunofluorescența indirectă, titrul anticorpilor antimembrană bazală corelându-se de asemenea cu extinderea şi severitatea bolii.
- tehnicile de imunoblot au evidențiat că antigenul țintă este BPAG2 de 180 kDa; o minoritate din seruri recunosc antigene de 240/ 220 kDa.
- studiile imunogenetice au remarcat frecvența crescută a HLA-A1, B8, DR3, DR4.

7.4. Diagnostic diferențial: erupția de papule şi plăci urticariene pruriginoase ale sarcinii (erupția polimorfă de sarcină), dermatita de contact alergică.

7.5. Tratament

Tratament sistemic

- corticosteroizii: prednisonul (0,5 mg/kg/zi) controlează pruritul şi suprimă formarea de noi leziuni; este necesară creşterea dozei după naştere pentru prevenirea accentuării erupției cutanate, obişnuit remarcată în această perioadă, cu scăderea graduală a dozei în perioada postpartum; exacerbările cu ocazia menstrelor necesită dozaje crescute.
- imunosupresivele au fost încercate în cazuri severe sau în formele prelungite de boală, care nu răspund la corticosteroizi. Ciclosporina s-a dovedit utilă înainte de termen. În general sunt contraindicate în timpul sarcinii şi în perioada alăptării.
- plasmafereza a fost folosită în cazuri severe de boală.
- antihistaminicele sunt o medicație adjuvantă.

Tratamentul topic

- corticosteroizii topici sunt adesea ineficienți.

Leziunile cutanate ale copilului nu necesită tratament fiind tranzitorii. Sugarii născuți de mame care au primit doze mari de corticosteroizi trebuie să fie examinați pentru evidențierea unei eventuale insuficiențe adrenale.

7.6. Prevenire

- naşterea trebuie să aibă loc în servicii care au facilități de îngrijire specială a nou-născutului.
- evitarea sarcinilor următoare, recurențele cu aceste ocazii fiind mai severe.
- pacientele cu istoric de pemfigoid gestationis pot prezenta simptome prin folosirea contraceptivelor orale.

Capitolul VII Psoriazisul

1.1. Definiție: este o boală inflamatorie cronică recidivantă, caracterizată prin plăci eritemato-scuamoase bine delimitate.

1.2. Prevalența este de 1-3% printre caucazieni, sexele fiind afectate aproximativ egal. Debutul este în decada a doua (tipul 1) sau în decada a patra şi a cincea (tipul 2), dar poate fi la orice vârstă. Femeile au tendința de a dezvolta boala mai devreme decât bărbații.

1.3. Aspecte clinice

- Psoriazisul vulgar (psoriazisul în placă): leziunile sunt plăci eritematoase şi scuamoase bine definite atingând comun părțile de extensie ale genunchilor şi coatelor, zona lombosacrată, scalpul, ombilicul, pliul interfesier.

Culoarea este „roz somon" spre roşu strălucitor sau maron; scuama este gri-albă sau albă argintie şi variază ca grosime. Când scuama nu este evidentă, ea poate fi indusă prin grataj uşor, din transparentă devenind albă mată (semnul spermanțetului). După detaşarea prin grataj a ultimului strat al scuamei apare o sângerare punctiformă (semnul Auspitz). Albirea pielii în jurul leziunii ca un inel alb poate fi remarcată (inelul lui Woronoff). Rezoluția centrală dă aspectul inelar sau arcuat. Confluarea plăcilor mici poate determina aspectul de hartă geografică, iar extensia laterală a plăcilor aspectul circinat sau girat.

Alte aspecte particulare ale psoriazisului în plăci, când hiperkeratoza este importantă sunt: psoriazisul rupioid (în formă de con sau melc turtit), psoriazisul oestraceu (în formă de scoică), psoriazisul elefantin (plăci mari, cu scuame groase, uzual la membrele inferioare), psoriazisul verucos (cu plăci cu suprafața neregulată, verucoasă).

- Psoriazisul gutat (în picături, eruptiv): sunt leziuni multiple, mici, cât o picătură (0,5-1 cm diametru), rotunde, în particular pe trunchi şi în partea superioară a membrelor, cu extensie rapidă. Este comun la copii şi adulții tineri. Este asociat cu HLA Cw6 şi este frecvent precedat de o infecție streptococică acută. Totuşi antibioticele nu se dovedesc eficiente în albirea leziunilor sau scurtarea evoluției.

Pacienții cu psoriazis în plăci pot prezenta leziuni gutate în cursul evoluției bolii.

- Psoriazisul în plăci numulare: leziunile sunt asemănătoare acelora din psoriazisul gutat, dar au 1-2 cm în diametru sau mai mult.

Apare la pacienți în vârstă şi are o evoluție îndelungată. Este forma comună de psoriazis în Coreea şi alte țări din Asia.

- Psoriazisul inversat (intervertit, flexural): leziuni în plăci eritematoase, cu scuame fine, în pliurile majore (genito-crural, axilar, regiunea submamară). Sudorația este diminuată în zonele lezionale.
- Psoriazisul eritodermic: este o formă generalizată a bolii caracterizată prin eritem extensiv a întregii sau aproape întregii suprafețe a corpului şi scuame fine. Pruritul, frisoanele, febra, dezechilibrele electrolitice şi hipoproteinemia sunt asociate.

Există două forme clinice:

- psoriazisul extensiv în plăci;
- psoriazisul cu eritem şi exfoliere generalizate, febră şi evoluție prelungită.

- Psoriazisul artropatic (artrita psoriazică): este prezentă o asociere a psoriazisului cutanat sau unghial cu spondiloartropatie seronegativă la 10-15% din bolnavi. Orice articulație poate fi afectată; mai comun sunt atinse articulațiile interfalangiene distale, sacro-iliace şi coloana.

Sunt remarcate 5 tipuri de artropatie psoriazică:

- oligoartropatia asimetrică: atingere interfalangiană proximală şi distală;
- atingerea interfalangiană distală;
- tipul reumatoid: artropatie simetrică distală;
- artrita mutilantă, cu osteoliză a falangelor şi metacarpienelor;
- spondilita sau sacroileita.

Modificările radiologice sunt în multe cazuri similare cu acelea din poliartrita reumatoidă. Sugestive pentru psoriazis sunt eroziunile marginale ale capetelor falangiene distale, aspect de „stilou în călimară", îngustarea falangelor sau metacarpienelor, telescoparea degetelor prin resorbția falangelor, anchiloze, osteoliză a metatarsienelor, osificări paravertebrale, sacroileită asimetrică.

- Psoriazisul pustulos
  - psoriazisul pustulos localizat
    - psoriazisul pustulos palmo-plantar (Barber): sunt prezente una sau mai multe plăci bine definite, de culoare roşie închisă, cu numeroase pustule de 2-5 mm în diametru; pruritul este variabil. La palmă, localizarea comună este eminența tenară. Alte localizări sunt: eminența hipotenară, partea centrală a palmei şi partea distală a palmei. La plantă, sunt comun atinse scobitura, marginea medială sau laterală a piciorului în dreptul scobiturii plantare, părțile laterale şi posterioară ale călcâiului. Partea posterioară a plantei este mai puțin frecvent atinsă. Pustulele se transformă în cruste maronii sau scuame.

- acropustuloza continuă (Hallopeau): debutează cel mai adesea la vârful a 1-2 degete de la mâini, mai rar la picioare, prin pustule mici, care se deschid şi lasă o zonă eritematoasă, lucioasă, pe care apar pustule noi. Pustulele pot conflua formând leziuni policiclice cu puroi şi leziunile se extind proximal. Atingerea patului unghiei şi matricei, prezentă aproape întotdeauna, duce la căderea unghiei, iar evoluția îndelungată determină distrugerea definitivă a unghiei. Pielea devine atrofică, lucioasă şi partea distală a falangei se atrofiază.

Manifestările se pot limita la degete, dar cel mai adesea se întind proximal cuprinzând mâna, partea dorsală a antebrațului sau piciorului.

- psoriazisul pustulos generalizat (Von Zumbusch): debutul este cu febră care precede erupția cutanată cu puține zile, apoi apar pustule sterile de 2-3 mm diametru, situate pe plăci eritematoase, cu tendință la confluare spre un eritem generalizat. Leziunile interesează trunchiul şi membrele, inclusiv palmele şi tălpile, patul unghiei. Cu timpul vârful unghiei poate deveni atrofic. Evoluția este marcată de pusee febrile şi de apariție a pustulelor, care se usucă, producându-se o exfoliere a tegumentului. Sunt prezente şi alte simptome constituționale în afară de febră: artralgii, diaree, stare de rău etc. Leucocitoza, ocazional hipocalcemia sunt remarcate.

  Psoriazisul pustulos generalizat este mai frecvent un psoriazis preexistent exacerbat de diverşi factori (infecții, tratamente topice iritante, oprirea corticosteroizilor sistemici).

  Complicațiile pot fi severe (infecții bacteriene, sepsis, deshidratare), amenințând uneori viața bolnavului. Au fost remarcate cazuri asociate cu sindrom de insuficiență respiratorie acută.

- psoriazisul pustulos exantematic: apare după o infecție virală, apărând pustule diseminate pe plăci de psoriazis, cu tendință la generalizare. Simptomele constituționale nu sunt prezente şi nu apar recăderi. Este un aspect intermediar între psoriazisul pustulos generalizat şi pustuloza exantematică acută generalizată, de etiologie medicamentoasă.
- psoriazisul pustulos inelar (Lapière): este o variantă subacută a psoriazisului pustulos generalizat, cu leziuni inelare sau circinate, cu tendință la extindere pentru a forma inele largi. Pot apare cu acest aspect de la debut sau în cursul evoluției psoriazisului pustulos generalizat.

- Psoriazisul la sugar şi copil: poate fi psoriazis „de scutece” (napkin psoriasis), gutat, seboreic, folicular, vulgar, pustulos, eritrodermic, artropatic ş.a.

Psoriazisul „de scutece” debutează în primele luni de viață, leziunile fiind dispuse pe zonele de contact cu scutecul, sub forma unui placard eritematos şi scuamos, cu margini bine delimitate. Câteodată sunt şi plăci la distanță, pe torace, axilar, retroauricular, pe scalp.

Psoriazisul folicular prezintă leziuni mici, foliculare pe trunchi sau grupate în plăci pe proeminențele osoase.

- Psoriazisul în funcție de localizare
  - atingerea unghiei: modificările unghiale sunt frecvent întâlnite (peste 40% din cazuri), fiind însă rare în absența manifestărilor cutanate. Frecvența creşte cu durata şi extinderea bolii şi prezența artropatiei.

    Modificările unghiale merg de la defecte ale lamei (onicodistrofie), la alterații severe şi căderea unghiei. Ele reflectă localizarea procesului patologic pe variate porțiuni ale aparatului unghial: repliul proximal, matrice, pat, hiponichium.

    Din alterațiile morfologice pot fi remarcate:
    - depresiuni ale lamei unghiale de 0,5-2 mm mărime, singulare sau multiple (aspect de degetar), datorate atingerii matricei proximale. Sunt mai frecvente la unghiile de la mâini;
    - macule gălbui, brune, circulare sub lama unghială (numite „pete de ulei”) sau roz (pete „somon”), situate distal față de hiponichium, datorate procesului psoriazic de la nivelul patului (parakeratoză, hiperplazie, modificări ale vaselor, atragerea neutrofilelor);
    - defecte superficiale ale lamei (depresiuni, striații transversale, şanțuri) datorate afectării părții proximale a matricei;
    - leuconichie, „pete de ulei”, datorate atingerii matricei distale;
    - pete roşii la nivelul lunulei, tot prin atingerea matricei;
    - onicodistrofie severă, cu material keratinizat gălbui subunghial, prin atingerea matricei; lama se detaşează de pe pat (onicoliză parțială);
    - hemoragii „în aşchie” prin ruperea capilarelor superficiale dilatate de la nivelul patului;
    - pustule subunghiale ale patului unghiei şi interesarea matricei, în psoriazisul pustulos, ducând la căderea unghiei; distrofia matricei determină anonichie.
  - atingerea scalpului: sunt plăci eritematoase cu scuame groase, localizate mai frecvent frontal la marginea zonei păroase, îndărătul urechilor, dar scalpul poate fi difuz atins, sau pot fi plăci multiple, variind ca mărime; alopecia poate fi rar întâlnită.

Termenul de sebopsoriazis desemnează o entitate clinică caracterizată prin plăci eritematoase cu scuame gălbui grăsoase, localizate pe zonele seboreice (scalp, zona intersprâncenară, pliul nazo-genian, presternal, interscapular) şi zonele intertriginoase, reprezentând probabil o dermatită seboreică modificată de terenul psoriazic.

- atingerea membranelor mucoase: mai frecvente sunt leziunile genitale de pe gland (plăci eritematoase cu margini bine definite gri, gălbui sau albe sau leziuni inelare pe palat şi limbă, care se măresc şi migrează (annular migrans). Dar nu toți autorii cred că pot apare leziuni psoriazice la nivelul cavității bucale care prezintă în mod normal o proliferare la fel de rapidă ca şi pielea de la nivelul leziunilor de psoriazis.

  Limba geografică (glosita benignă migratorie, glossittis areata migrans) este o manifestare inflamatorie idiopatică, caracterizată prin plăci eitematoase cu margini serpiginoase, rezultate din dispariția papilelor filiforme, leziunile fiind migratorii, cu schimbarea mereu a aspectului. Această glosită poate fi găsită în asociere cu psoriazisul, dar şi la persoane care nu au psoriazis.

  Limba scrotală (plicaturată) este o altă manifestare constituțională care poate fi asociată psoriazisului.

  În cazurile generalizate buzele pot prezenta scuame alb-argintii.
- atingerea oculară: blefarita, conjunctivita, xeroza, sinblefaromul, trichiasisul au fost descrise; uveita cronică a fost de asemenea găsită în artrita psoriazică.

- alte manifestări

- fenomenul Köbner (fenomenul isomorfic): constă în tendința leziunilor de psoriazis de a se dezvolta pe zone de tegument traumatizat. Reacția Köbner apare la 7-14 zile după injurie la 38-76% din pacienții cu psoriazis.
- fenomenul Köbner invers: albirea psoriazisului după o injurie cutanată.
- atingerea musculară: miopatia poate apare în psoriazis.
- atingerea cardiovasculară: boala vasculară ocluzivă a fost raportată în psoriazis, putând apare tromboflebite, infarct de miocard, accidente vasculare cerebrale, embolie pulmonară etc.
- boala intestinală şi malabsorbția: boala Crohn, colita ulcerativă, pot fi asociate cu psoriazisul.
- atingerea hepatică: este remarcată în special în psoriazisul eritrodermic sau pustulos.

- alte asocieri: lichen simplex, lichen plan, pemfigoid bulos, pemfigus vulgar, lupus eritematos, neurofibromatoză ş.a.

Aprecierea severității psoriazisului poate fi realizată prin scorul PASI (Psoriasis Area Severity Index), cel mai utilizat scor pentru stabilirea severității leziunilor din psoriazis, fiind evaluate separat 4 arii diferite (scalp, membre superioare, membre inferioare, trunchi), din punctul de vedere al eritemului, edemului şi scuamelor. Scorul maxim este 72. PASI75 reprezintă reducerea cu 75% a corului față de valoarea inițială, fiind un bun criteriu de evaluare a eficienței oricărei metode terapeutice utilizate la pacienții cu psoriazis.

1.4. Diagnostic diferențial:

- eczematidele psoriaziforme, eczema (în faza de descuamare), tinea corporis, limfomul cu celule T, pitiriazisul rozat, sifilisul secundar (leziunile gutate), dermatita seboreică, lupusul eritematos subacut cutanat, parapsoriazisul în plăci şi în picături, lichenul plan, lupusul eritematos cronic cutanat (discoid), lichenul simplu cronic, boala Hailey-Hailey (psoriazisul flexural), intertrigo (psoriazisul flexural) etc.
- Psoriazisul eritrodermic trebuie să fie diferențiat de eritrodermii primitive şi secundare (de etiologii variate), sindromul Sézary, pitiriazis rubra pilaris, pemfigus foliaceu ş.a.
- Psoriazisul pustulos pune probleme de diagnostic diferențial cu impetigo nonbulos, foliculite superficiale, candidoză superficială, dermatoza pustuloasă subcornoasă (Sneddon-Wilkinson), pemfigusul IgA, pustuloza exantematică acută generalizată, eritemul necrolitic migrator, acropustuloza copilului ş.a.

1.5. Investigații de laborator

- investigațiile biochimice nu evidențiază modificări specifice. Se pot remarca perturbări proteice (scăderea albuminei serice), glucidice (creşterea glucozei serice), lipidice (creşterea lipoproteinelor de densitate înaltă şi joasă, a apolipoproteinei 1), creşterea acidului uric seric etc.
- markerii inflamației sunt prezenți: creşterea VSH-ului, proteinei C reactive, α_2-macroglobulinei, în special în psoriazisul artropatic.
- creşterea IgA serice şi a complexelor imune IgA circulante.
- examenul histologic este rar necesar pentru punerea diagnosticului în cazurile tipice, dar poate fi de ajutor în cazul unor dificultăți de diagnostic clinic.

  Modificările din leziunile constituite sunt: parakeratoză (nuclei reținuți în stratul cornos), microabcese cu polimorfonucleare (microabcese Monro) sub stratul cornos, absența stratului granulos, îngroşarea neregulată a epidermului, hiperplazie cu elongarea papilelor dermice (papilomatoză), pustule spongiforme Kogaj în stratul malpighian, rete ridges iau formă de măciucă şi fuzionează, anse

capilare dilatate în papilele dermice, infiltrat cu limfocite T, macrofage, celule dendritice, mastocite în dermul superior. Limfocitele pot fi remarcate în epiderm în leziunile mature. Polimorfonuclearele neutrofile sunt prezente din vârful unor papile, sub stratul cornos (abcese Monro) şi mai puțin frecvent în stratul spinos (pustule spongiforme).

1.6. Etiologie şi patofiziologie

Predispoziția genetică

Psoriazisul este o dermatoză cronică inflamatorie cu o bază genetică importantă.

- aproximativ 1/3 din pacienții cu psoriazis au un istoric familial pozitiv; boala este concordantă la 70% din gemenii monozigoți, dar numai la 20% din cei dizigoți;
- tipul moştenirii este poligenic şi multifactorial;
- studiile genetice au evidențiat un locus de susceptibilitate pentru psoriazis (PSORS1), care este localizat în sistemul MHC pe cromosomul 6p21.3. Multiple alele HLA au fost asociate cu psoriazisul HLA-B13, HLA-B27, HLA-B37, HLA-B46, HLA-B57, HLA-Cw1, HLA-Cw6, HLA-DR7, HLA-DQ9. HLA-Cw6 prezintă cel mai mare risc pentru psoriazis la caucazieni şi este de asemenea asociată cu artrita psoriazică, cu tendința la debut precoce a leziunilor cutanate. HLA-B27, HLA-B38 şi HLA-B39 sunt remarcate în asociere cu psoriazisul artropatic, HLA-B27 în special cu atingere spinală.

  În afara locusului PSORS1, studiile genetice au identificat alte 18 locusuri de potențială susceptibilitate. PSORS2 (17q24-q25) influențează expresia genelor implicate în reglarea imunologică, fiind pe locul al 2-lea în susceptibilitatea pentru psoriazis.

Factorii de mediu

- stressul poate favoriza dezvoltarea bolii sau poate agrava leziunile preexistente;
- fumatul şi consumul de alcool sunt asociate cu riscul pentru psoriazisul sever. Fumatul ar avea rol în debutul bolii identificându-se o asociere între activitatea scăzută a genei citocromului P450 şi fumat în psoriazis.
- obezitatea este remarcată în asociere cu psoriazisul sever dar nu are un rol definit în debutul bolii.
- infecțiile: infecția streptococică este un factor precipitant în psoriazisul gutat şi în exacerbarea psoriazisului vulgar. Acțiunea poate fi datorată prezenței superantigenelor şi faptului că există antigene comune în membrana streptococului şi keratinocit.

  Infecția cu virusul imunodeficienței umane determină o exacerbare severă a psoriazisului, deşi prevalența bolii nu este mai mare decât la

populația generală. Psoriazisul din infecția HIV este asociat cu HLA-Cw6, ca şi psoriazisul în general. Progresia stării de imunodeficiență determină exacerbarea psoriazisului, dar de asemenea remisia în faza terminală. Exacerbarea psoriazisului este legată de activitatea crescută a limfocitelor CD8+.

- medicamentele: litiumul, betablocantele, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, antiinflamatoarele nesteroidiene, antimalaricele, interferonul α şi γ, gemfibrozilul, imiquimodul ş.a. agravează şi precipită psoriazisul.

  Litiumul interferă cu legarea calciului în keratinocite, beta-blocantele influențează nivelul adenozinmonofosfatului ciclic (AMPc) intracelular, imiquimodul stimulează producerea interferonului α. Pentru alte medicamente mecanismul de acțiune în psoriazis nu este precizat.
- radiația ultravioletă poate agrava psoriazisul şi să stimuleze dezvoltarea de noi leziuni în 15% din cazuri.
- traumatismul (fizic, chirurgical, electric, insultele chimice) este cunoscut că determină apariția leziunilor de psoriazis.
- factorii hormonali: psoriazisul vulgar se ameliorează frecvent în cursul sarcinii, dar psoriazisul pustulos generalizat poate apare ca o disgravidie majoră (impetigo herpetiform).

Mecanisme patogenice

- kinetica celulelor epidermice: există o rată crescută de proliferare a celulelor epidermice, turnover-ul epidermic scurtându-se la 3-4 zile (în pielea normală este aproximativ 28 zile). Maturarea epidermului este alterată, cu persistența deasupra stratului bazal a keratinelor 5 şi 14 (adițional sunt văzute keratinele 6 şi 16), ca un rezultat al diviziunii celulare rapide.
- metabolismul acidului arahidonic: nivelele acidului arahidonic şi ale metaboliților săi: prostaglandina E2 (PGE2), leukotrienul B4 (LTB4), 12-hidroxi-eicosatetranoic acid (12HETE) şi 15 HETE sunt crescute în pielea lezională a psoriazisului. 12 HETE şi alte substanțe intermediare pot inhiba adenilatciclaza şi să scadă AMP ciclic intracelular. LTB4 atrage polimorfonuclearele şi poate fi responsabil de formarea microabceselor.
- metabolismul nucleotidelor ciclice: guanozinmonofosfatul ciclic (GMPc) prezintă un nivel crescut în leziuni, iar rația dintre GMPc/ AMPc este de asemenea crescută. Creşterea nivelului GMPc poate fi stimul de proliferare.
- ciclul fosfatidil inozitolului: activitatea fosfolipazei C epidermice prin conversia fosfatidil inozitolului în membrana celulelor la inozitol trifosfat şi diacilglicerol; diacilglicerolul activează proteinkinaza C ducând la proliferare celulară crescută.

- mecanismele imunologice: psoriazisul este o dezordine inflamatorie în care mecanismele imunologice sunt integrate cu cele genetice.

Celulele participante în procesul imunologic din psoriazis sunt reprezentate de: limfocite T (CD4+, CD8+), celule natural ucigaşe (NK), celule dendritice, mastocite, macrofage, neutrofile, keratinocite, celule endoteliale, fibroblaste etc.

Limfocitele T activate sunt principalii modulatori în patofiziologia psoriazisului, fiind prezente la nivele crescute în plăcile lezionale şi sângele pacienţilor cu psoriazis. De asemenea, celulele T efectoare sunt remarcate în epidermul şi dermul plăcilor de psoriazis.

Migrarea limfocitelor T activate în leziunile cutanate este dependentă de expresia moleculelor de adeziune ICAM-1 şi selectina E care este crescută pe celulele endoteliale. Celulele T activate prezintă o expresie crescută a antigenului limfocitelor cutanate (CLA) şi antigenului asociat funcţiei leucocitelor (LFA) tip 1 (LFA-1), care se leagă de selectina E şi respectiv ICAM-1 pe celulele endoteliale. În urma adeziunii, limfocitele T sunt extravazate în derm prin diapedeză, celulele turtindu-se şi migrând prin endoteliu. IL-8 este un mediator al traficului limfocitelor şi neutrofilelor în placa de psoriazis.

Majoritatea limfocitelor T dermice sunt CD4+ (T helper), iar celulele care migrează în epiderm sunt predominent CD8+ (T citotoxic). Limfocitele T din placa de psoriazis prezintă o expansiune oligoclonală a receptorilor celulelor T, cu o supraexpresie a Vβ2, Vβ5.1 şi Vβ6 pe CD4+.

Celulele T care sunt acumulate în epiderm sunt activate ca un rezultat al interacţiunii cu celulele Langerhans şi keratinocitele şi eliberează IFN-γ, TNF-α şi IL-2. IFN-γ şi TNF-α induc expresia HLA-DR şi ICAM-1 pe keratinocite şi determină producerea IL-6, IL-8 şi TGF-α. IL-2 asigură proliferarea celulelor T locale. TGFα induce proliferarea keratinocitelor. IL-6 şi TNF-α au de asemenea proprietăţi mitogenice pe keratinocite.

Activarea limfocitelor T prin celulele prezentatoare de antigen determină deci producerea a variate citokine, la moleculele menţionate mai sus adăugându-se şi alte molecule costimulatoare (CD80, CD86, CD2 etc.), care determină ulterior activarea celulelor T, producerea de citokine şi proliferarea.

Limfocitele T helper 1 (Th1) sunt celulele care produc citokine proinflamatorii, IL-2 şi IFN-γ. IFN- γ predomină în leziunile de psoriazis, ca şi în pielea neatinsă a bolnavilor, iar atunci când este injectat în piele determină apariţia plăcilor de psoriazis, prin inducerea îngroşării epidermului. S-a demonstrat de asemenea că IFN-γ poate creşte nivelul Bcl-x, o proteină care inhibă apoptoza keratinocitelor. Keratinocitele din leziunile psoriazice s-a văzut că rezistă apoptozei şi

au o supraviețuire prelungită. IFN- γ induce de asemenea eliberarea de către macrofage a unor cantități crescute de alte citokine proinflamatorii, ca TNF-α. TNF-α a fost găsit crescut în plăcile de psoriazis şi în lichidul sinovial de la pacienții cu artrită psoriazică.

Receptorul IL-2, CD25, este supraexprimat pe celulele T în leziunile de psoriazis.

Prin contrast, citokinele produse de celulele T helper 2 (Th2), ca IL-10, sunt scăzute în psoriazis.

Limfocitele CD8+ reprezintă cel puțin 80% din celulele T din epidermul leziunilor de psoriazis, contribuind la rândul lor la dezvoltarea leziunilor.

Exotoxinele bacteriene produse de *Staphylococcus aureus* şi unii streptococi pot acționa ca superantigene şi să determine o proliferare exagerată a celulelor T.

Keratinocitele psoriazice au un antigen de suprafață anormal, care atunci când este expus sistemului imun, determină un răspuns imun. Anticorpii față de keratina anormală sunt produşi şi când se formează complexe imune rezultă o reacție inflamatorie.

1.7. Tratament

Terapia topică

- emolientele: emolientele sub formă de unguente sau creme minimalizează descuamarea şi previn dezvoltarea fisurilor;
- preparatele cu gudroane: preparatele cu gudron de huilă crud 5-20% (creme, paste, unguente) sunt urât mirositoare, pătează şi sunt iritante; extractele şi produşii rafinați (liquor carbonis detergents) ai gudronului de huilă crud, incorporați în vehicole pe bază de cremă sunt mai puțin eficienți, dar cosmetic acceptabili. Efectele secundare sunt: manifestări iritative, foliculită sterilă, acțiunea carcinogenică;
- anthralinul (Dithranol): Dithranolul (1,8-dihidroxi-9-anthron) inhibă sinteza ADN-ului, produce radicali liberi de oxigen. Sub formă de cremă, unguent sau pastă, în concentrații variabile de la 0,1% la 10-20% este aplicat pe plăcile psoriazice cronice, în asociere cu acid salicilic 1-2% pentru a preveni autooxidarea. Terapia clasică cu dithranol debutează cu concentrații joase (0,05-0,1%), cu creşterea săptămânală a concentrației cu peste 4%, până la albirea leziunilor. Este iritant şi pătează pielea normală din jurul plăcilor.

  Tratamentul de scurtă durată, cu scăderea timpului de contact la 30 minute este posibil din cauza absorbției preferențiale a compuşilor de anthralin prin stratul cornos alterat. Aceasta reduce efectele secundare pe pielea normală. Folosirea trietanolaminei pentru a spăla

anthralinul la sfârşitul perioadei de tratament poate de asemenea reduce iritația şi colorarea pielii sănătoase.

Plasarea anthralinului în liposomi poate facilita eliberarea direct în placa psoriazică.

- analogii vitaminei D3 (calcipotriol/ calcipotriene, tacalcitol, maxacalcitol, paricalcitol): vitamina D3 reglementează creşterea celulară, diferențierea şi funcția imunologică, alături de metabolismul calciului şi fosforului.

  Analogii vitaminei D3 reduc proliferarea epidermică şi restaurează un strat cornos normal, de asemenea inhibă ornitindecarboxilaza şi producerea de citokine proinflamatorii (IL-2, IFN-γ), keratinocitele având receptori pentru 1,25-dihidroxivitamina D3 circulantă.

  Calcipotriolul (Daivonex®) este folosit la pacienții cu psoriazis în placă, limitat (sub 40% din suprafața cutanată), 50 μg/ g preparat (cremă, unguent, soluție), 2 aplicații/ zi, nu mai mult de 100 g/ săptămână. Asocierea cu corticosteroizi superpotenți o singură aplicație/ zi, are o acțiune superioară (Daivobet®).

  Tacalcitolul topic (2 μg/ g unguent) este eficient în terapia psoriazisului în placă stabil, în formele pustuloase ale bolii. Poate apare o uşoară iritație locală la o proporție variabilă de pacienți.

  Terapia combinată cu UVB 311 nm, de 3-5 ori/ săptămână şi tacalcitol o dată/ zi seara poate fi foarte eficientă.

  Paricalcitolul topic sub formă de unguent (15 μg/ g), o singură aplicație pe zi, este eficient în tratamentul psoriazisului în placă. Acest compus nu are efecte pe metabolismul calciului şi fosforului în utilizarea pe suprafețe reduse şi o perioadă scurtă de timp, fiind bine tolerat.
- preparatele cu acid salicilic: acidul salicilic este un agent keratolitic şi poate fi folosit în concentrație de 10-20% sub formă de cremă sau unguent. Efectele secundare sunt: resorbția şi efecte toxice când este folosit pe arii întinse, în concentrații mari (salicilism).
- corticosteroizii: sunt terapia topică comună de primă linie în psoriazisul uşor şi moderat şi pentru anumite localizări (față, urechi, pliuri, organele genitale), unde alte terapii pot produce iritație, fiind preferați corticosteroizii cu potență joasă.

  La pacienții care nu pot folosi gudronul sau dithranolul din cauza iritației sau reacțiilor alergice sunt recomandați corticosteroizii topici cu potență moderată. Pentru scalp, palme şi tălpi sunt folosiți compuşi moderat potenți sau foarte puternici, numai o perioadă scurtă de timp. Pentru psoriazisul minor, localizat sunt recomandați corticosteroizi moderat potenți sau potenți.

  Combinarea cu acid salicilic este de asemenea recomandată şi sub ocluzie, pentru plăci recalcitrante limitate.

Injecțiile intralezionale de corticosteroizi (triamcinolon acetonid în suspensie) sunt o metodă bună de tratament pentru leziunile mici sau unghiile psoriazice. Efectul secundar este atrofia hipodermului, dar uzual depresiunea va dispare în câteva luni.

- retinoizii: tazarotenul gel 0,05-0,1% în monoterapie este recomandat, reducând în special scuamele şi grosimea plăcii, eficiența fiind redusă pe eritem. Poate fi iritant. În combinație cu corticosteroizii sau UVB sau UVA acțiunea creşte semnificativ.
- imunomodulatoarele şi imunosupresivele topice: ciclosporina A topic nu s-a dovedit eficientă în psoriazis.

  Tacrolimus, un alt inhibitor de calcineurină ca şi ciclosporina A, sub formă de unguent, nu s-a dovedit eficient în psoriazis în unele studii. Sub ocluzie poate fi însă eficient. De asemenea, pentru psoriazisul flexural şi facial poate fi un tratament efectiv. Este necesară optimizarea penetrabilității în piele.

  Pimecrolimus, de asemenea inhibitor de calcineurină, poate fi eficient sub ocluzie.

  Efectul secundar al acestor medicații este senzația de arsură locală. De asemenea este necesară încă supravegherea privind apariția de limfoame şi neoplazii cutanate.

  Preparatele topice cu 5-fluorouracil (cremă, soluție) au fost sugerate pentru tratamentul unghiilor psoriazice şi pentru plăci limitate. Un regim de terapie „pulse” cu aplicarea cremei sub ocluzie o dată pe săptămână pentru 2-3 zile a fost încercat. Poate apare iritație şi absorbția substanței limitează aria de tratat.

  Injecțiile intralezionale săptămânale cu 5-fluorouracil în plăci individuale au fost de asemenea încercate.
- radiația ultravioletă: UVB sunt folosite ca monoterapie (doze eritematogenice). UVB bandă îngustă (310-312 nm) sunt mai eficiente. De asemenea acțiunea gudronului şi dithranolului este accentuată prin expunerea la UVB (metodele Goeckerman şi Ingram).

  Medicamentele sistemice, ca retinoizii, cresc eficiența UVB, în special în cazul leziunilor în placă cronice şi hiperkeratozice. Retinoizii pot reduce de asemenea potențialul carcinogenetic al fototerapiei cu UVB.
- fotochimioterapia: preparatele topice de 8-methoxypsoralen (8-MOP) în combinație cu UVA (320-400 nm) sunt recomandate în psoriazisul vulgar cu leziuni rezistente.
- tratamentul ocluziv cu bandă adezivă sau pansament hidrocoloid poate albi leziuni mici.
- tratamentul chirurgical: excizia chirurgicală a plăcii de psoriazis cu un dermatom determină vindecarea pentru 3-36 luni.

- laserul: distrugerea dermului superior cu laser pulsatil cu colorant sau laser CO_2 pentru resurfasare poate înlătura plăcile rezistente de psoriazis.

  Laserul excimer monocromatic de 308 nm poate elibera doze supraeritematogene de lumină (peste 6 MED), focal pe leziuni, fiind indicat pentru tratamentul plăcilor stabile recalcitrante, în special din regiunea coatelor şi genunchilor.
- hipertermia: încălzirea la 42^0-45^0C cu ultrasunete pentru 30 minute, de 3 ori/ săptămână, 3-10 şedinţe de tratament poate albi plăci cronice de psoriazis.

Terapia sistemică

- medicamentele citotoxice (metotrexatul, hidroxiureea etc.)

  Metotrexatul inhibă sinteza ADN-ului prin acţiune pe dihidrofolatreductază în celulele epidermice psoriazice, urmată de oprirea mitozelor. Epidermul psoriazic este mai sensibil la metotrexat decât epidermul normal. Acţiunea antiinflamatorie se exercită de asemenea prin inhibiţia şi a altei enzime implicată în metabolismul purinei (5-aminoimidazol-4-carboxamid ribonucleotid transformilaza). Aceasta duce la acumulare de adenosină extracelular, adenosină ce este un antiinflamator puternic, prin acţiune mai ales pe neutrofile.

  Mecanismul de acţiune al metotrexatului include şi modularea moleculelor de adeziune (ICAM-1), mai mult decât apoptoza limfocitelor.

  Este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu psoriazis de la moderat la sever, care nu răspunde la terapia topică, la pacienţii cu leziuni în placă extensive, în psoriazisul eritrodermic, psoriazisul pustulos acut, artrita psoriazică, psoriazisul pustulos localizat, psoriazisul cu impact economic semnificativ sau psihologic.

  Contraindicaţiile sunt: afecţiuni hepatice şi renale, gravide, femei care alăptează ş.a.

  Metotrexatul poate fi administrat oral, 7,5-15 mg/ săptămână, divizat în 3 părţi (2,5-5 mg la fiecare 12 ore). Funcţiile hepatică, renală şi medulară trebuie să fie monitorizate. Terapia concomitentă cu medicamente care pot înlocui metotrexatul pe albumina plasmatică (acidul acetil salicilic, antiinflamatoarele nesteroidiene, sulfonamidele) sau furosemid şi alte diuretice, trebuie să fie evitată. Doze mici (7,5-10 mg sau mai puţin pe săptămână) asigură un control adecvat în special la pacienţii în vârstă.

  Efectele secundare sunt: anorexia, greţurile, fenomenele dispeptice, cefaleea, leucopenia, trombocitopenia, rar anemia megaloblastică prin deficienţă de folat, toxicitatea hepatică (fibroză şi ciroză), în special dacă doza totală este mai mare de 1,5 g, fiind

necesară biopsia hepatică sau folosirea testului nivelului peptidului aminoterminal al procolagenului de tip III. Alte efecte secundare sunt oligospermia, teratogenicitatea, pneumonita, ulcerații mucoase şi cutanate.

Administrarea concomitentă de acid folic 1-5 mg/zi reduce unele efecte secundare ca grețurile şi anemia megaloblastică, fără să diminue eficiența antipsoriazică a medicamentului.

Hidroxiureea este mai puțin eficientă decât metotrexatul.

Dozajul este 0,5 g de 3 ori/zi; pentru terapia de întreținere 0,5 g x 1-2 ori/ zi.

Efectele secundare ca anorexia, grețurile şi hepatotoxicitatea sunt mai puțin frecvente, dar toxicitatea medulară pe termen scurt este mai frecventă decât pentru metotrexat. Pot de asemenea apare ulcere de gambă.

Alte citostatice: 6-thioguanina, analog de purină, are eficiență mare în psoriazis. Efectele secundare sunt: mielosupresia, grețurile, diareea, modificarea testelor funcționale hepatice, boală veno-ocluzivă.

- Retinoizii (analogii vitaminei A) au efecte pe creşterea celulelor şi diferențiere, pe activitatea de sinteză a unor celule specializate şi proprietăți imunomodulatorii.

  Etretinatul şi Acitretinul (un metabolit activ cu viață scurtă al etretinatului) sunt compuşii principali.

  Terapia cu retinoizi este mai mult folosită în psoriazisul pustulos, cazurile rezistente de psoriazis în placă (în combinație cu fototerapia), atingerile palmare şi plantare rezistente, psoriazisul eritrodermic, psoriazisul artropatic.

  Doza inițială de etretinat (Tigason®) este 0,75-1 mg/kg/zi, iar de Acitretin (Neotigason®), 0,5-0,75 mg/kg/zi. Doza cronică de etretinat este 0,25-0,5 mg/kg/zi, iar de acitretin de 0,125-0,25 mg/kg/zi.

  Efectele secundare sunt: eritem şi uscăciunea pielii, cheilită, fotosensibilitate, cefalee, peeling al palmelor şi tălpilor, dureri musculoscheletale, creşterea nivelului trigliceridelor serice, anomalii ale testelor funcționale hepatice, căderea părului, paronichie, modificări osteopatice hipertrofice (în administrare cronică), teratogenicitate (mai importantă pentru etretinat) etc.

  Acitretinul este actualmente preferat.

  Mulți pacienți prezintă recăderi la 2 luni de la oprirea retinoidului.

  Acitretinul trebuie să fie oprit în caz de disfuncție hepatică, hiperlipidemie sau hiperostoză difuză idiopatică.

- Ciclosporina A (Neoral®) este un undecapeptid ciclic neutru derivat din fungul *Tolypocladium inflatum gams*. Mecanismul ei primar de acțiune este pe celulele T helper, cu inhibiția producerii de interleukină-2 (IL-2);

poate avea de asemenea unele efecte pe sinteza ADN-ului şi proliferarea keratinocitelor.

Ciclosporina este administrată oral, 2,5-3 mg/kg/zi, 8-12 săptămâni. Absorbția din intestin este variabilă; excreția este în principal după metabolizare hepatică.

Efectele secundare sunt: nefrotoxicitatea, hipertensiunea, toxicitatea neurologică, hepatotoxicitatea, hipertrichoza, hiperplazia gingivală, incidența crescută a cancerului cutanat nonmelanotic şi mai puțin a limfomului.

Monitorizarea funcției renale prin creatinina serică şi presiunea sanghină este necesară. La doze mici nefrotoxicitatea este obişnuit reversibilă, dar tratamentul de lungă durată cu doze mari poate determina o atingere renală permanentă.

Ciclosporina este indicată în psoriazisul în placă sever, forma eritrodermică, psoriazisul artropatic, psoriazisul unghiei.

- Macrolidele imunosupresive

  Tacrolimus oral, 0,05-0,15 mg/kg/zi produce o albire rapidă a leziunilor. Efectele adverse sunt diareea, parestezia, insomnia, faringita, cefaleea.

  Pimecrolimus oral 20-30 mg de 2 ori/ zi este foarte eficient la pacienții cu psoriazis în placă moderat sau sever.
- Micofenolatul mofetil, un prodrog al acidului micofenolic, inhibitor de inosină-5-monofosfat dehidrogenază, cu acțiune pe limfocitele T şi B cărora le inhibă proliferarea, determină supresia răspunsurilor imune mediate celular şi formarea anticorpilor. Administrat oral în doză de 2 g/zi este eficient în psoriazisul sever în placă şi psoriazisul artropatic.
- Corticosteroizii sistemici: nu trebuie să fie folosiți în tratamentul de rutină al psoriazisului. Când sunt folosiți, odată cu întreruperea, apar recăderi sub forma psoriazisului eritrodermic sau pustulos.

  Totuşi, corticosteroizii sistemici pot fi folosiți în psoriazisul persistent necontrolabil, în psoriazisul eritrodermic şi pustulos generalizat fulminant, dacă alte medicamente sunt ineficiente sau contraindicate.
- Esterii acidului fumaric: după administrare orală sunt bine absorbiți în intestinul subțire (în contrast cu acidul fumaric), iar dimetilfumaratul este hidrolizat de către esteraze la monometilfumarat, care este metabolitul activ. Acționează asupra limfocitelor T inhibându-le activitatea şi inducând apoptoza preferențială a celulelor T activate şi pe celulele dendritice, inhibându-le diferențierea. Este discutată acțiunea de schimbare de la răspunsul de tip helper 1, spre tipul helper 2, cu producerea de IL-10, care inhibă IL-2, IL-12 şi IFN-γ şi proliferarea keratinocitelor.

Contraindicațiile sunt reprezentate de bolile cronice ale tractului gastrointestinal şi rinichiului, leucopenia, femeile însărcinate sau care alăptează, neoplaziile etc.

Esterii acidului fumaric pot fi administrați sub formă de terapie prelungită (mai mult de 2 ani) sau terapie de scurtă durată, intermitentă. Terapia poate fi oprită brusc, fără recădere.

- Terapiile biologice

  Strategiile pentru terapiile biologice sunt:

  - țintirea celulelor T sau celulelor prezentatoare de antigen: Alefacept;
  - inhibiția activării celulelor T: Efalizumab, IDEC-114, Siplizumab;
  - devierea răspunsului imun Th1/ Th2: IL-10 recombinată Oprelvelein;
  - blocarea citokinelor inflamatorii: antiTFNα: Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Huzaf, Daclizumab.

    Alefacept (Amevive®): este o proteină de fuziune integral umană (LFA-3-IgG1), care previne interacțiunea între LFA-3 şi CD-2, interacțiune cu rol important în activitatea limfocitelor T.

    Alefaceptul interferează deci activitatea celulelor T, induce apoptoza şi diminuă procesul inflamator. Injectat i.m., 10-15 mg o dată pe săptămână, produce o ameliorare semnificativă după 12 săptămâni la jumătate – 2/3 din pacienții tratați reducând scorul PASI > 75%.

    Etanerceptul (Enbrel®) este o proteină umană recombinată de fuziune a receptorului TNFα p75 cu porțiunea Fc a IgG1, având acțiune antiTNFα. În doză de 25-50 mg subcutanat de 2 ori/ săptămână duce la albirea leziunilor cutanate (reducerea scorului PASI cu > 75%) la 44% şi respectiv 59% din pacienți, în funcție de doză, la 24 săptămâni. 11% din pacienții cu PASI 75 au rămas în remisiune 1 an (studii controlate randomizate). Este indicat în psoriazisul cronic în placă.

    Infliximab (Remicade®), un anticorp monoclonal chimeric cu înaltă specificitate şi afinitate pentru TNFα, 5 mg/kg în perfuzie i.v. în săptămânile 0, 2 şi 6 determină o albire rapidă a leziunilor cutanate. Eficiența se menține la 2 luni după ultima perfuzie. Se poate repeta o singură perfuzie la intervale de 8-12 săptămâni. Este indicat în tratamentul psoriazisului cronic în placă, 90% din pacienți fiind albiți sau minim afectați la 10 săptămâni. Este bine tolerat.

    Efalizumab (Raptiva®) este forma umanizată a unui anticorp murin direcționat față de CD11a (subunitatea α a LFA-1). Prin legarea LFA-1 efalizumabul inhibă activarea celulelor T, traficul cutanat al celulelor T şi adeziunea acestora la keratinocite. Este

eficient în tratamentul psoriazisului cronic în placă moderat sau sever în doză de 1 mg/kg, o dată pe săptămână, aproximativ 1/3 din pacienţii trataţi fiind complet sau aproape complet albiţi la 12 săptămâni. Tratamentul este oprit la 12 săptămâni la cei care nu răspund. Durata remisiunii este variabilă la oprirea terapiei.

Adalimumab (Humira®) este un anticorp monoclonal uman recombinat pentru TNFα, cu acţiune în artrita psoriazică, dar şi în psoriazisul cronic în placă.

IDEC-114 este un anticorp monoclonal umanizat îndreptat asupra CD80.

Denileukin diftitox, o proteină de fuziune între IL-2 şi toxina diftrică, vizează limfocitele T activate şi ameliorează psoriazisul.

ABX-interleukină 8, un anticorp monoclonal uman a fost utilizat cu succes în tratamentul psoriazisului.

Daclizumab, un anticorp monoclonal umanizat împotriva subunităţii CD25 a receptorului pentru IL2 de pe limfocitele T, blochează răspunsul limfocitelor T la IL-2 şi se dovedeşte promiţător în psoriazis.

Interleukina 10 recombinantă înclină balanţa citokinelor din psoriazis de la Th1 la Th2, dovedind oarecare eficacitate în psoriazis.

Antiinterleukină 12/ interleukină 23 P40, un anticorp monoclonal IgG1k, care se leagă de subunitatea comună a IL-12 şi IL-23 umane, prevenind interacţiunea cu receptorul, este în curs de studii clinice în tratamentul psoriazisului cronic în placă.

Efectele secundare ale terapiilor biologice pot fi locale, la nivelul locului de administrare, sau sistemice (apariţia anticorpilor de neutralizare, a anticorpilor antinucleari sau antiADNds), extrem de rar a fost observată anemie aplastică, reactivarea tuberculozei.

- PUVA terapia: fotochimioterapia cu methoxsalen oral este o metodă majoră de tratament în psoriazis.

Reacţia fototoxică implică formarea de monoaducţi şi legături încrucişate în ADN şi produce atingerea membranelor celulare.

O formă cristalină de 8-metoxipsoralen (Oxoralen) în dozaj de 0,6 mg/kg este administrată oral cu 2 ore înainte de iradierea UVA, sau o formă lichidă încapsulată (Oxoralen Ultra) în dozaj de 0,4 mg/kg, este administrată oral cu 90 minute înainte de expunerea la UVA. Dozele de început pentru UVA, creşterile la fiecare tratament şi dozele finale maxime pentru albire sunt uzual determinate de tipul de piele al pacientului.

Tratamentul este uzual aplicat de 2-3 ori/ săptămână. Când boala este controlată, frecvenţa este redusă la o dată pe săptămână pentru 4

săptămâni, apoi la fiecare 2 săptămâni pentru 2 luni şi în final la tratament o dată pe lună pentru 6 luni.

Efectele secundare sunt: grețuri, arsuri şi fototoxicitate oculară după expunere la soare, carcinoame scuamocelulare şi melanom (la pacienții tratați cu mai mult de 260 sesiuni individuale PUVA) ş.a.

- Terapia combinată

  Terapia combinată determină creşterea eficienței cu reducerea toxicității medicamentelor individuale.

  Metotrexatul şi PUVA dau rezultate bune dar riscul carcinoamelor scuamocelulare limitează această combinație.

  Metotrexatul şi Acitretinul sunt foarte eficiente în psoriazisul pustulos generalizat sever.

  Combinația PUVA-retinoizi (Re-PUVA) este sinergistică, minimalizând dozele şi reduce efectele secundare.

  Asocierea PUVA şi corticosteroizi topici determină o albire mai rapidă, dar uneori cu remisiuni mai scurte.

  PUVA şi UVB produce o ameliorare bună cu doze mult mai mici de UVA şi UVB decât în monoterapie.

  Ciclosporina şi Acitretinul sunt eficiente în psoriazisul sever, recalcitrant, dar această combinație poate cauza hiperlipidemie adițională.

  Calcipotriolul topic a fost folosit în combinație cu Acitretinul, ciclosporina, metotrexatul, PUVA, cu eficiență crescută.

  Calcipotriolul în asociere cu steroizi superpotenți produce o ameliorare mai mare şi mai puține efecte secundare pe termen lung.
- Terapia rotațională, original propusă de Weinstein şi White, cu rotația unor agenți singuri, are avantajul reducerii dozelor cumulative totale.
- Regimul secvențial pentru terapia sistemică determină o albire rapidă cu o medicație potentă ca ciclosporina urmând o fază de tranziție în care un medicament activ ca acitretinul este introdus. Final, se continuă cu o fază de întreținere cu acitretin în monoterapie sau combinație cu UVA sau PUVA.
- climatoterapia a fost regăsită în diverse locuri din lume, în particular la Marea Moartă.

Capitolul VIII Lichenul plan

1.1. Definiţie: este o manifestare inflamatorie papuloasă, care afectează pielea, membranele mucoase, unghiile şi părul, apărând la orice vârstă şi cu frecvenţă egală la ambele sexe.

1.2. Aspecte clinice

Lichenul plan poate afecta numai pielea, pielea şi membranele mucoase (în special mucoasa orală) sau numai membranele mucoase.

- Leziunile cutanate sunt papule mici (1-5 mm diametru), poligonale, violacei, plane, care pot conflua pentru a forma plăci. O reţea fină albicioasă acoperă suprafaţa papulelor (striurile Wickham), fiind mai bine vizibilă după aplicarea de ulei, xilen sau apă şi examenul cu lupa sau dermatoscopul. Această reţea rezultă din hipertrofia focală a stratului granulos, cu celule care conţin granule de keratohialină. Suprafaţa papulelor străluceşte într-o anumită incidenţă a luminii. Pe suprafaţa plăcilor pot fi frecvent scuame aderente.

După traumatisme mecanice (grataj ş.a.), acţiunea factorilor fizici şi a altor injurii cutanate rezultă o distribuţie liniară a papulelor (fenomenul Köbner sau izomorfic). Fenomenul Köbner poate apare şi pe cicatrici vechi (chirurgicale, posttraumatice).

Leziuni inelare pot fi formate fie de grupuri de papule aranjate în inele sau din papule mari clarificate în centru şi lăsând o margine activă.

Leziunile sunt distribuite uzual simetric şi bilateral. Localizările preferenţiale sunt: suprafeţele de flexie ale pumnilor şi antebraţelor, flancurile abdomenului, partea internă a coapselor, regiunea lombo-sacrată; gleznele, fluierul piciorului, faţa dorsală a mâinilor, palmele şi tălpile, gâtul pot fi de asemenea afectate. Pe palme şi tălpi sunt papule cu o scuamă galben-brună groasă sau keratoze punctate. Faţa este rar atinsă (pleoapele sau buzele).

Pruritul este variabil şi poate precede apariţia leziunilor cutanate. Gradul pruritului este determinat de extensia leziunilor, fiind mai intens în cazurile generalizate. Lichenul plan hipertrofic, deşi localizat, se însoţeşte de prurit intens.

Leziunile cutanate evoluează spre leziuni hipercrome reziduale.

- Leziunile membranelor mucoase sunt comune, întâlnindu-se în 30-70% din cazuri. Aceste leziuni diferă de atingerea cutanată prin demonstrarea striurilor Wickham în absenţa componentei papuloase.

Leziunile orale pot fi reticulare, în plăci, atrofice sau eroziv-ulcerative.

Leziunile uzual reticulare (1/3 din cazuri) sunt striaţii albicioase în reţea localizate pe mucoasa jugală, din dreptul penultimului molar spre anterior, dar

de asemenea pe limbă, mucoasa labială, pe marginile gingiei, pe palat. Atingerea gingivală poate fi de aspectul unei stomatite gingivale sau a unei gingivite descuamative, ca manifestare singulară (8-10% din lichenul plan oral). Reacții lichenoide bucale pot fi remarcate adiacent plombelor dentare cu amalgam, sau lucrărilor cu aur sau alte metale. Pe limbă sunt uzual plăci albe, uşor deprimate. Formele erozive şi ulcerative se întâlnesc la mai puțin de jumătate din pacienții cu lichen plan bucal, la care durerea este prezentă.

Atingerea organelor genitale este comună în lichenul plan. Leziunile de pe glandul penisului pot fi papule plane poligonale, frecvent cu aranjament inelar, plăci albe sau striuri, eroziuni. Pe labre pot fi văzute leziuni similare şi aspectul reticular poate coexista cu cel eroziv sau ulcerativ. De asemenea la femeie pot fi plăci leucoplazice sau eritroplazice, ocazional o vaginită descuamativă generalizată. Leziunile pot evolua spre aderențe vaginale şi aglutinarea labrelor.

Atingerea anală din lichenul plan se prezintă cu leucokeratoză, eroziuni, ulcerații sau fisuri.

Lichenul plan conjunctival se manifestă ca o conjunctivită cicatricială, fiind necesară diferențierea clinică şi histologică (imunofluorescență directă) de pemfigoidul cicatricial.

Alte atingeri ale membranelor mucoase sunt: laringiană, foarte rar esofagiană, a membranei timpanice.

- Alte atingeri în lichenul plan

Atingerea părului produce arii mici de alopecie cicatricială atrofică la nivelul scalpului. Papule tipice pot fi pe scalp, de asemenea pe zonele de elecție de pe corp.

Unghiile sunt atinse în 10-15% din cazuri, cu şanțuri longitudinale (onychorrexis), depresiuni neregulate, despicarea distală a lamei (onychoschisis), hiperkeratoză subunghială, formarea de pterygium, distrugerea lamei unghiale (onycholisis), absența lamei unghiale (anonichia). „Distrofia a 20 unghii" (trachionychia) afectează cel mai adesea copiii, prezentându-se cu şanțuri longitudinale, unghii subțiri, strălucitoare, opalescente şi nu este asociată cu lichen plan cutanat.

Variante clinice în lichenul plan

- Lichenul plan hipertrofic (lichen planus verrucosus) se prezintă cu plăci îngroşate, de culoare roşie-maronie, cu scuame albe calcare, sau suprafață verucoasă, neregulată. La periferia plăcilor pot fi papule mici, poligonale, plane. Se localizează în special pe gambe şi în dreptul articulațiilor interfalangiene de la picior. Se vindecă uzual cu cicatrici, hiper sau hipopigmentație.
- Lichenul plan folicular (lichen planopilaris, Sindrom Graham-Little-Piccardi-Lassueur) este caracterizat prin papule foliculare keratozice individuale şi confluate în plăci, cu dispoziție pe trunchi,

părțile superioare ale brațelor, scalp, unde poate apare o alopecie cicatricială în plăci. Asocierea lichenului plan folicular cutanat, cu alopecie cicatricială a scalpului şi alopecie necicatricială axilară şi pubiană, constituie sindromul Graham-Little-Picardi-Lassueur.

Alte variante de lichen plan folicular includ: forma cicatricială pseudopeladică a scalpului, forma tumidus cu leziuni pseudotumorale în aria mastoidei, lichen planoporitis, alopecia fibrozantă frontală postmenopauzală.

- Lichenul plan liniar se întâlneşte la copii şi constă dintr-o bandă liniară de papule tipice, localizarea fiind pe membre.
- Lichenul plan inelar constă din papule tipice aranjate în configurație inelară.
- Lichenul plan bulos: bulele se dezvoltă pe pielea lezională, uzual pe membrele inferioare şi se rezolvă spontan în câteva luni. Leziunile buloase din lichenul plan oral se deschid rapid şi lasă eroziuni dureroase.
- Lichenul plan pemfigoid: se întâlneşte când papule tipice şi leziuni pemfigoid bulos-like se dezvoltă la acelaşi pacient. Bulele apar pe leziunile de lichen plan şi pe pielea normală. Leziunile orale pot fi prezente şi amintesc fie lichenul plan, fie pemfigoidul. Imunofluorescența directă şi indirectă poate diferenția de lichenul plan bulos.
- Lichenul plan ulcerativ sau eroziv

Acest tip de boală este rar pe piele, dar este comun pe membranele mucoase.

O variantă ulcerativă rară se întâlneşte pe picioare şi degete cu bule, ulcerații şi cădere permanentă a unghiilor. Poate fi asociată alopecie cicatricială a scalpului, de asemenea mucoasa bucală poate fi afectată.

Carcinomul scuamocelular se poate dezvolta pe leziunile de lichen plan ulcerativ.

- Sindromul vulvovaginal-gingival: atingerea acestor trei mucoase poate fi simultană sau nu, cu eroziuni şi ulcerații şi rețea albicioasă. Cicatricile vaginului şi vulvei cu aderențe şi atrofia labrelor mici sunt similare cu lichenul scleros vulvar. În 10% din cazuri sunt prezente leziuni cutanate.
- Lichenul plan atrofic este o variantă rară caracterizată prin papule şi plăci alb-albăstrui, cu atrofie superficială centrală. Leziunile pot avea dimensiuni mici sau pot conflua pentru a forma plăci mai mari. Sunt dispuse pe membrele inferioare şi pe trunchi.
- Lichenul plan pigmentar este caracterizat prin macule brun-închis în zonele flexurale şi pe ariile expuse la soare. Se întâlneşte la latino-americani şi alte persoane cu pielea închisă la culoare. Este

asemănător cu erythema discromicum perstans, dar există unele diferenţe clinice, histologice şi imunopatologice.

- Lichenul plan actinic apare pe zonele expuse la soare (faţă, faţa dorsală a mâinilor şi partea externă a braţelor, marginea cefei). Leziunile sunt uzual inelare, dar de asemenea reticulare sau difuze, hiperpigmentate. Acest tip este mai frecvent văzut în Africa, Orientul Mijlociu şi India.
- Lichenul plan invers se întâlneşte rar şi este caracterizat prin papule şi noduli roşii maronii, dispuşi mai ales în zonele flexurale (axilar, submamar, inghinal, mai rar popliteal şi antecubital).
- Lichenul plan şi erupţiile lichenoide induse de medicamente au fost remarcate după ingestia, contactul sau inhalarea unor substanţe chimice (medicamentoase şi altele).

Erupţiile lichenoide pot fi tipice, similare cu lichenul plan clasic şi atipice. Sunt papule sau plăci localizate sau diseminate, cu descuamaţie variabilă. Striurile Wickham nu sunt prezente. Erupţia este simetric dispusă pe trunchi şi membre fără predominenţă pe părţile de flexie. Un aspect fotodistribuit poate fi remarcat. Mucoasele sunt mai puţin frecvent atinse şi această atingere apare la anumite medicamente şi alte substanţe chimice.

Perioada de latenţă până la apariţia manifestărilor este variabilă, atingând uneori mai mult de 1 an, iar rezoluţia se produce obişnuit în 3-4 luni de la oprirea medicamentului. Erupţii lichenoide de contact pot fi de asemenea remarcate.

Din medicamentele implicate în inducerea lichenului plan şi a reacţiilor lichenoide mai frecvent sunt: sărurile de aur, betablocantele, tiazidele, antimalaricele (clorochine), spironolactonele, penicilamina, mai puţin frecvent inhibitorii ACE, blocantele canalelor de calciu, antiinflamatoarele nesteroidiene, sulfasalazina, ketoconazolul, fenotiazina, metildopa, carbamazepina, litiumul, antituberculoasele ş.a. Din substanţele inductoare de contact sunt: developantele filmelor color (săruri substituite cu parafenilendiamină), materialele din protezele dentare, nichelul, aurul etc. Din substanţele care induc manifestările orale sunt: allopurinolul, inhibitorii ACE, ketoconazolul, antiinflamatoarele nesteroidiene, sărurile de aur, penicilamina ş.a. Inductorii erupţiilor lichenoide fotodistribuite sunt: 5-fluorouracilul, carbamazepina, etambutolul, chinina, chinidina, tiazidele, clorpromazina ş.a.

- Reacţia lichenoidă „grefă contra gazdă”

Boala cronică „grefă contra gazdă” se poate prezenta ca o erupţie lichenoidă, clinic şi histologic asemănătoare lichenului plan. Sunt interesate trunchiul, fesele, coapsele, palmele şi plantele. Atingerea mucoasei orale este uneori prezentă (ulceraţii).

Boli asociate lichenului plan

Lichenul plan poate fi asociat cu boli autoimune incluzând lupusul eritematos, morfeea, lichenul scleros, dermatomiozita, alopecia areata, vitiligo, colita ulcerativă. În adiție asocierea cu timomul, myastenia gravis, hipogamaglobulinemia, ciroza biliară primitivă, hepatita cronică autoimună, diabetul zaharat au fost observate.

Infecția cu virusul hepatitei C este găsită la 3-60% din pacienții cu lichen plan, mai frecvent cu atingere erozivă orală şi variază depinzând de zona geografică (susceptibilitate genetică) şi prevalența anumitor genotipuri HCV în anumite zone geografice. Tratamentul hepatitei C cu interferon alfa poate produce apariția inițială a lichenului plan sau exacerbarea acestuia. Lichenul plan se poate de asemenea ameliora sau să rămână neschimbat sub tratamentul cu interferon.

Erupții lichen planus-like au fost remarcate recent după vaccinarea pentru hepatita B.

Asocierea lichenului plan cu alte infecții: sifilis, herpes simplu cu tipul 2, infecția cu virusul imunodeficienței umane, virusul papilomului uman, amoebiază ş.a. a fost raportată.

Nu este remarcată o creştere statistic semnificativă a cancerelor viscerale în lichenul plan. Au fost raportate rare cazuri de carcinom scuamocelular dezvoltat în leziuni de lichen plan hipertrofic al membrelor inferioare. Lichenul plan oral creşte riscul dezvoltării carcinomului scuamocelular oral.

1.3. Patofiziologie

Lichenul plan este produs printr-un mecanism imunologic, cu injuria celulelor bazale ale epidermului. Lichefacția-degenerarea celulelor bazale cu apariția de corpi coloizi amorfi (celule bazale degenerate) şi separarea epidermului de derm în forma buloasă sunt remarcate. Imunoreactanții ca IgA, IgG, IgM, complementul şi fibrina sunt prezenți în stratul bazal sau sub acesta. Celulele bazale au o abilitate scăzută de a se divide şi retenția prelungită a celulelor în epiderm determină acantoză, granuloză şi hiperkeratoză.

Injuria celulelor bazale este produsă de către celulele T activate (limfocite citotoxice, CD8+). Aceste celule recunosc un antigen specific al lichenului plan asociat cu moleculele MHC de clasă I pe keratinocitele lezionale. Acest antigen poate fi un peptid autoreactiv sau un antigen exogen (proteină, medicament, antigen viral etc.).

Celulele T helper (CD4+) au un rol mai puțin bine definit în lichenul plan. Ele sunt activate de către celulele Langerhans sau keratinocitele epidermice în asociere cu moleculele MHC de clasă II şi citokine.

Limfocitele activate, atât subseturile de tip helper (Th1 şi Th2) cât şi cele citotoxice-supresoare eliberează citochine şi chemokine (Il-2, IL-4, IL-10,

interferon γ, TNFα, TGF-β1), cu acțiune pro sau antiinflamatorie. IFN- γ creşte expresia ICAM-1 şi VCAM-1 pe keratinocitele bazale, celulele Langerhans, macrofage şi alte celule dendritice. ICAM-1 este un ligand pentru integrina-β2, LFA-1, pe suprafața limfocitelor, producând creşterea interacțiunii cu celulele prezentatoare de antigen. Laminina-5, colagenul tip IV şi VII, sunt liganzi pentru integrina-β1 pe limfocite, permițând legarea acestora de membrana bazală. Interacțiunea dintre limfocite şi membrana bazală face ca metaloproteinazele produse de către limfocite să altereze proteinele matricei extracelulare şi integrinele, ducând la apoptoză, ruperea membranei bazale, reduplicare şi formarea de fante subepidermice. TNF-α creşte expresia ARNm al metaloproteinazei 9 a matricei limfocitelor T lezionale, ducând la disruperea membranei bazale.

Keratinocitele participă la producerea leziunilor prin citokine, activând macrofagele şi crescând expresia factorilor de adeziune ai celulelor. Este de asemenea crescută expresia unor gene specifice ale keratinelor.

Apoptoza keratinocitelor, activată de celulele T citotoxice, este un proces care nu este complet elucidat, fiind luați în discuție diverşi factori.

Variați factori externi au fost luați în considerație în apariția sau exacerbarea lichenului plan: trauma psihică, medicamentele, factorii infecțioşi etc.

Terenul genetic este discutat, lichenul plan putând fi familial şi asociindu-se cu o frecvență crescută a HLA-B7.

1.4. Histologia lichenului plan

Histologia lichenului plan este caracteristică asociind: hiperkeratoză fără parakeratoză, hipergranuloză, acantoză „în dinți de ferăstrău" şi alterare vacuolară a stratului bazal al epidermului. Keratinocitele necrotice sunt văzute în stratul bazal. Joncțiunea dermo-epidermică este ascunsă de un infiltrat în bandă din dermul superficial, compus din limfocite, histiocite şi melanofage. „Corpii Civatte" reprezintă keratinocite apoptotice în derm.

În lichenul plan bulos este o separare largă între epiderm şi infiltrat şi formarea de bule între lamina bazală şi citomembrana keratinocitelor bazale.

Imunofluorescența directă evidențiază depozite imune în regiunea joncțiunii dermo-epidermice, numeroase celule apoptotice fiind pozitive pentru IgM, ocazional IgG şi IgA. Depunerea de fibrinogen la joncțiunea dermo-epidermică este caracteristică pentru lichenul plan.

Studiile imunohistochimice remarcă că majoritatea celulelor infiltratului sunt limfocite T, cu puține limfocite B împrăştiate. Celulele Langerhans, celulele dendritice dermice şi histiocitele sunt prezente în leziunile proaspete.

În erupțiile lichenoide medicamentoase sunt prezente plasmocite şi eosinofile în infiltrat, parakeratoză focală şi hipogranuloză, ca şi corpi citoizi în stratul cornos. Infiltratul limfocitar este mai puțin dens şi nu în bandă ca în lichenul plan clasic.

1.5. Diagnostic diferențial

- erupțiile lichenoide induse de medicamente şi alte substanțe chimice, boala cronică „grefă contra gazdă" după transplant de măduvă (erupția lichenoidă atinge cavitatea bucală, pielea, părul, unghiile), neurodermatita, eczema lichenificată, lichen nitidus, lichen striatus, lichenul amiloid, sifilidele lichenoide, psoriazisul gutat, pitiriazisul rozat, parapsoriazisul acut varioliform, acrodermatita papuloasă infantilă etc.
- Leziunile membranelor mucoase trebuie să fie diferențiate de leucoplazie, candidiază, plăcile mucoase din sifilisul secundar, leziunile orale din pemfigus, pemfigoid bulos, pemfigoid cicatricial, carcinomul scuamocelular etc.
- Leziunile atrofice ale scalpului trebuie să fie diferențiate de foliculita decalvantă, lupus eritematos, morfee, pseudopelada Brocq etc.

1.6. Tratament

Terapiile sistemice

- corticosteroizii sistemici sunt indicați în caz de leziuni extinse, dar recăderea poate apare dacă doza este redusă;
- retinoizii: isotretinoinul şi acitretinul în doze similare sau uşor mai scăzute decât cele folosite în psoriazis pot fi eficienți;
- ciclosporina A, 1-6 mg/kg/zi, este eficientă dar este rezervată numai cazurilor severe;
- azathioprina este eficientă în forma cutanată generalizată şi în lichenul plan pemfigoid.
- micofenolatul mofetil, 1500 mg de 2 ori/ zi este indicat în forme extinse, severe, fiind eficient;
- PUVA poate fi folosită, cu remisiuni de durată;
- heparina cu greutate moleculară joasă (enoxaparin), 3 mg subcutanat o dată pe săptămână este eficientă pentru leziunile cutanate, dar nu pentru cele orale;
- hidroxiclorochinul, 200-400 mg/zi, 6 luni, poate da rezultate bune;
- thalidomida poate fi folosită în lichenul plan care nu răspunde la alte terapii;
- tetraciclina sau doxiciclina, în asociere cu nicotinamida este indicată în lichenul plan pemfigoid;
- agenții biologici (efalizumab, alefacept) sunt în curs de studiu ca terapii experimentale în lichenul plan oral;
- fotochimioterapia extracorporeală, de 2 ori/ săptămână, 3 săptămâni, a dat rezultate favorabile.

- alte tratamente sistemice: griseofulvina, dapsona, metronidazolul sunt frecvent ineficiente.

Terapia topică

- corticosteroizii topici sunt eficienți în controlul pruritului şi rezoluția leziunilor;

Pentru leziunile orale, pot fi utile mixturi de corticosteroizi superpotenți în orabase. Tretinoinul topic poate fi adăugat corticosteroizilor.

Corticosteroizii intralezionali pot fi folosiți în leziunile rezistente.

- ciclosporina topic, 100 mg/ml, 5 ml de 3 ori/ zi este eficientă în lichenul plan oral.
- tacrolimus topic este efectiv în lichenul eroziv bucal fiind bine tolerat.
- pimecrolimus, cremă sau unguent adeziv, este eficient în lichenul plan bucal, fiind bine tolerat;
- fototerapia cu UVB poate fi încercată.

1.7. Evoluție şi prognostic

Lichenul plan persistă obişnuit 1-2 ani, dar poate avea uneori o evoluție cronică cu recăderi repetate.

Capitolul IX Dermatita seboreică
(Dermatita pitirosporică, dermatita ariilor sebacee)

1.1. Definiție: dermatita seboreică (DS) este o dezordine cutanată inflamatorie cronică comună a adultului şi copilului mic, cu trăsături clinice distincte, cu evoluție episodică şi variabilitate mare de expresie individuală.

1.2. Prevalență:

Condiția este întâlnită la toate vârstele dar afectează cu predilecție sexul masculin la care sunt prezente şi formele clinice cele mai severe. Are 2 peak-uri de incidență: la copil în primele 3 luni de viață şi la vârsta adultă în decada a 4-a.

1.3. Patofiziologie şi etiologie:

Cauza bolii este necunoscută dar este dovedită implicarea ca factori patogenici a glandelor sebacee (mărite de volum dar nu neapărat hiperactive) şi a secreției de sebum (anomalii în compoziția lipidelor de suprafață consecutive, pare-se, anomaliilor de keratinizare), a creşterii excesive a levurilor din genul Malassezia şi a unui răspuns imun mediat celular deficitar față de acestea, precum şi a activării şi alterării funcției complementului cu efect proinflamator.

De asemenea, se pare că DS se corelează cu anomalii imunologice, fapt ce ar explica de ce 90-95% din pacienții infectați HIV dezvoltă DS.

S-a constatat totodată că 35% din pacienții cu boală Parkinson prezintă DS, medicația antiparkinsoniană (levo-DOPA) ameliorând evident condiția.

DS este mai frecventă într-o varietate de alte dezordini: ischemie miocardică, sindroame de malabsorbție, epilepsie, insuficiență cardiacă congestivă, obezitate, alcoolism cronic, pancreatită etanolică, deficit de zinc.

Medicamentele care pot declanşa sau exacerba o DS sunt: sărurile de aur, metil-DOPA, clorpromazina, cimetidina, griseofulvina, haloperidolul, interferonul α, litiul, psoralenii, fenotiazina, etc. De asemenea, PUVA-terapia poate agrava DS, ca, de altfel, şi modificările de umiditate ambientală şi sezoniere (recurențele survin mai ales în lunile de iarnă şi la începutul primăverii), traumatismele mecanice (frecare, grataj), stres-ul emoțional.

1.4. Manifestări clinice:

Debutul DS este reprezentat de stadiul seboreic exprimat prin aspectul proeminent al ostiumurilor foliculare, tenta cutanată gălbui-roşietică şi prezența scuamelor pitiriaziforme mai mult sau mai puțin discrete.

- **DS infantilă**

Se manifestă ca o dermatoză inflamatorie predominant a scalpului şi pliurilor şi survine în cursul primelor luni de viață.

Variante topografice

- **DS a scalpului**

  Se manifestă ca inflamație difuză cutanată acoperită de cruste groase, grăsoase, gălbui, aderente, adesea fisurate interesând regiunea fronto-parietală ("crusta lactea" – milk crust sau "boneta de leagăn" – cradle cap).

  Evoluția naturală este spre intensificarea congestiei şi apariția de plăci eritemato-scuamo-crustoase net delimitate ce depăşesc liziera păroasă frontală şi pot interesa pliurile retroauriculare, pavilioanele urechilor.

  Se poate însoți de milium şi comedoane ale feței.

- **DS a pliurilor**

  Se caracterizează clinic prin aspect congestiv şi macerat la nivelul pliurilor regiunii cervicale, axilare, ano-genitale şi inghinale.

- **Dermatita de scutec**

  Survine pe aria de contact cu scutecul şi se manifestă prin plăci eritemato-scuamoase net delimitate asemănătoare psoriazisului ("napkin psoriasis"), favorizate de semiocluzie şi umezeală.

- **Boala Leiner**

  Este o formă extinsă de DS infantilă cu leziuni confluate ce duc la eritrodermie, putând fi o manifestare familială (deficit funcțional al fracțiunii C5 a complementului) şi nonfamilială, şi poate asocia semne generale (diaree severă, vărsături, scădere ponderală şi status distrofic). Se poate complica cu infecții locale şi sistemice recurente.

DS infantilă – Evoluție şi prognostic

Boala poate evolua săptămâni şi luni, dar prognosticul este bun.

Nu există markeri predictivi pentru evoluția spre forma adultă la maturitate.

Diagnostic diferențial

- dermatita atopică;
- psoriazisul nou-născutului;
- scabia complicată;

- histiocitoza cu celule Langerhans;
- boala Letterer-Siwe .

- **DS a adultului**

  Variante topografice

  - **DS a scalpului**

    Manifestarea asimptomatică, minoră a DS a scalpului este mătreața albă (“dandruff”) sau pitiriasis sicca, cu descuamație difuză, discretă. Ea poate evolua spre plăci eritemato-descuamative bine delimitate discrete sau confluate şi extinse dincolo de liziera păroasă frontală ca o “coroană seboreică”. Cronicizarea leziunilor poate conduce spre o alopecie reversibilă după remisiunea leziunilor inflamatorii.

    Manifestările asociate sunt reprezentate de eritem, scuame grăsoase şi fisură retroauriculară (prin extensia leziunilor de pe scalpul adiacent), precum şi de otită externă persistentă.

  - **DS a feței**

    Forma minoră a DS a feței este erythema paranasale, mai frecventă la femeile tinere cu tendință la flash-uri. Dermocorticoizii potenți o pot transforma în dermatită perioralã.

    Forma clasică cronică recurentă, cu exacerbări corelate cu stres, oboseală, expunere la UV şi însoțind obişnuit leziuni ale scalpului şi/sau ale trunchiului este DS în plăci, se localizează obişnuit pe ariile mediale ale regiunii sprâncenare, regiunea intersprâncenară, ariile nazo-labiale. Se poate însoți de leziuni de blefarită: eritem şi scuame mici albe sau cruste gălbui aderente ce acoperă mici ulcerații pe marginea pleoapei.

    La sexul masculin în stadiul incipient de creştere a bărbii poate surveni o DS a mentonului cu descuamație difuză, discret pruriginoasă.

  - **DS a trunchiului**

    Cea mai comună formă clinică de DS a trunchiului la sexul masculin este cea **petaloidă** (inelară, geografică): plăci inflamatorii cu scuame tărâțoase, grăsoase pe toracele antero-median şi regiunea interscapulară (“eczemă medio-toracică”) sau erupție figurată constituită din multiple plăci circinate cu descuamare centrală şi leziuni papulo-scuamoase intens eritematoase la periferie cu aceeaşi dispoziție medio-toracică.

    Varianta **pitiriaziformă** se manifestă cu leziuni eritemato-scuamoase şi crustoase, gălbui, quasi-generalizate, asemănătoare cu pityriasis-ul rozat Gibert dar mai extinse, “pitiriasis steatoides”, însoțite de prurit moderat.

Forma clinică **foliculară** este apanajul sexului masculin: eritem folicular şi perifolicular cu scuame grăsoase gălbui pe arii largi ale toracelui posterior, flancurilor şi abdomenului.

- **DS flexurală**

  Interesează predilect axilele, regiunea inghinală, ano-genitală, submamară, ombilicală. Poate îmbrăca aspect de intertrigo: eritem difuz sau net delimitat cu scuame grăsoase şi fisuri în pliu, eventual exudare (prin sudorație şi suprainfecție bacteriană sau tratamente neadecvate), sau de eritem minim şi descuamare cu evoluție spre dermatită zemuindă crustoasă severă a ariilor ano-genitale şi, mai rar, aspect psoriaziform: plăci infiltrate, intens eritematoase cu scuamo-cruste gălbui.
- **DS generalizată** este o variantă extremă ca gravitate a DS, rară, care se manifestă ca eritrodermie exfoliativă. Se asociază frecvent cu insuficiență cardiacă congestivă, boală Parkinson şi statusul imun deficitar al copiilor prematuri şi poate surveni în cursul evoluției SIDA.

Evoluție şi complicații

DS a adultului evoluează cronic, cu recurențe ce pot surveni timp de ani sau decenii. Perioadele de ameliorare survin obişnuit în sezonul cald. Evoluția poate fi modificată prin apariția de leziuni de dermatită de contact iatrogenă, prin suprainfecția bacteriană cu coci gram pozitivi (piodermite - mai ales ale ariilor flexurale), de asocierea terenului atopic, de colonizarea abundentă cu C. albicans obişnuită la copiii cu napkin dermatitis (dermatită de scutec) şi de supraadăugarea unui psoriazis (sebopsoriazis) când diagnosticul devine dificil, cele 2 condiții având trăsături clinice şi histopatologice echivoce.

- **DS în infecția HIV**

Prima raportare a asocierii DS cu infecția HIV datează din 1984.

DS este un eveniment oportunist obişnuit la cei infectați HIV, extinderea şi severitatea leziunilor fiind invers proporțională cu funcția limfocitelor T.

Expresia bolii este diferită prin:

- distribuția extinsă,
- severitate marcată,
- tratament dificil,
- trăsături histopatologice diferite.

Debutul exploziv sever sau exacerbarea unei DS preexistente la persoane din categoria celor cu risc crescut pentru infecția HIV este argument sau marker indicator pentru necesitatea testării serologice.

Diagnostic pozitiv

DS este o dezordine comună, uneori supradiagnosticată şi dificil de definit în absența unor anume criterii diagnostice, dar cu trăsături clinico-evolutive sugestive – leziuni eritemato-scuamo-crustoase localizate predominant pe ariile bogate în glande sebacee.

Leziunile prezintă o mare variabilitate de expresie clinică în funcție de topografie şi vârstă, dar distribuția lor pe ariile cutanate seboreice, evoluția episodică, recurentă, exacerbările corelate cu stresul, oboseala, radiațiile UV, umiditatea crescută reprezintă argumente de diagnostic.

În cazurile clasice diagnosticul este relativ uşor şi se bazează pe aspectul şi distribuția leziunilor, evoluția episodică, recurentă.

Biopsia cutanată este obligatorie în cazul persoanelor cu eritrodermie exfoliativă.

Cultura pe mediu Sabouraud este utilă pentru excluderea dermatofitozelor.

Examenul histopatologic

Modificările histopatologice în DS sunt nespecifice şi deci fără valoare diagnostică, asociind trăsături de psoriazis şi trăsături de eczemă cronică: hiperkeratoză, parakeratoză, acantoză, alungirea crestelor interpapilare, spongioză focală.

Diagnostic diferențial – funcție de localizare

- **DS a scalpului trebuie diferențiată de:**
  - psoriazis al scalpului;
  - pitiriazis simplu;
  - impetigo;
  - lichen simplex al cefei la femei.
- **DS a conductului auditiv extern:**
  - leziuni induse de deficitul de zinc;
  - glucagonom;
  - dermatită de contact.
- **DS a feței:**
  - rozacee;
  - dermatită perioralǎ;
  - tinea;
  - pemfigus eritematos;
  - pemfigus foliaceu;
  - dermatită atopică;
  - fotosensibilizare indusă de medicamente;
  - lupus eritematos;
  - deficit de zinc şi vitamine din grupul B;
  - facial chapping;

- blefarita stafilococică;
- boala granulomatoasă cronică;
- sindrom Job.

- **DS a trunchiului:**
  - pitiriazis versicolor;
  - pitiriazis rozat;
  - eczemă numulară;
  - eczemă asteatozică;
  - lupus eritematos discoid;
  - pemfigus eritematos;
  - pemfigus foliaceu;
  - lichen simplex cronicus;
  - dermatită atopică;
  - psoriazis;
  - micozis fungoides;
  - exantem medicamentos (metilDOPA, clorpromazin, cimetidină);
  - boala Darier.
- **DS flexurală:**
  - intertrigo levuric / dermatofitic;
  - eritrasma;
  - psoriazis inversat;
  - lichen plan inversat;
  - boala Paget extramamară;
  - deficit de zinc;
  - glucagonom;
  - dermatita atopică;
  - pemfigus familial Hailey-Hailey.

Tratament

Alternativele terapeutice eficiente sunt numeroase şi sunt adaptate ariilor anatomice interesate.

Pentru **DS a scalpului** este indicată utilizarea alternativă a agenților antimicotici (ketoconazol, ciclopiroxolamină, clotrimazol), acid salicilic, tar, sulfură de seleniu, zinc pirition şi în cazurile severe, a soluțiilor sau uleiurilor, spumelor, unguentelor cu dermocorticoizi potenți (fluocinolon acetonid, furoat de mometazonă, betametazonă propionat, elosalic, diprosalic). De asemenea sunt eficiente pentru DS a scalpului preparate cu sulf sau sulfonamide, propilen glicol, loțiuni cu sulfură de seleniu 2,5%, uleiuri cu extract din tar, preparate cu succinat de litiu şi benzoil peroxid.

Pentru **DS a feței** principalele variante terapeutice sunt steroizii topici potenți (mometasone furoate, hidrocortizon butirat, metilprednisolon aceponat)

şi agenții antifungici (ketoconazol cremă 2%) aplicați izolat sau în combinații. Inhibitorii topici de calcineurină (Pimecrolimus) pot fi eficienți mai ales când DS evoluează concomitent cu o rozacee. Blefarita seboreică beneficiază de tratament cu şampon antiseboreic pentru copii şi unguent oftalmic cu sulfacetamidă de sodiu.

În formele severe de DS, neresponsive la tratamentele uzuale se poate administra isotretinoin (0,1-0,3 mg/kg), 4 săptămâni, precum şi de tratament sistemic cu itraconazol 200 mg/ zi, timp de 7 zile.

DS a copilului este spontan rezolutivă în forma ei uşoară. Tratamentul seboreei copiilor mici impune băi zilnice sau soluții cu hidrocortizon acetat/butirat în combinație eventual cu uree. Se impune evitarea aplicării îndelungate şi pe suprafețe mari a dermocorticoizilor.

Capitolul X Acneea vulgară

1.1. Definiție

Acneea vulgară, cunoscută şi sub numele de acnee polimorfă juvenilă se defineşte ca o dermatoză cronică foliculară, autolimitativă şi care apare pe un teren predispus genetic.

Termenul de “acnee” derivă din grecescul “akne” care se referă la primele perioade ale vieții, denumire ce a fost păstrată până în prezent.

1.2. Epidemiologie

Acneea vulgară este apanajul pubertății şi adolescenței. Boala poate debuta la orice vârstă, încă din primul an de viață (acneea neonatorum şi infantum), putând persista ocazional şi la adulți.

Vârful de severitate al acneei apare la 4-5 ani de la debut, adică la 17 ani pentru fete şi 19 ani pentru băieți. Boala se menține la acest nivel de severitate timp de 2-3 ani, după care se ameliorează treptat şi dispare în jurul vârstei de 25 de ani în majoritatea cazurilor. Doar 7% dintre adolescenți vor prezenta acnee până la 30 de ani. La 8% dintre pacienți acneea apare târziu, la 20 sau 30 de ani.

La pubertate prevalența acneei polimorfe juvenile este mai mare la băieți comparativ cu fetele. La acestea din urmă primele leziuni de acnee vulgară apar cu un an înaintea menarhei. După pubertate prevalența acneei vulgare este în scădere. Între 25 şi 40 de ani acneea este mai frecventă la femei decât la bărbați. Sarcina poate ameliora, dar şi agrava leziunile de acnee.

Acneea vulgară prezintă variații rasiale. Astfel, ea este mai frecventă la albi decât la negrii americani. La rândul lor, americanii albi au o frecvență mai mare a formelor severe de acnee comparativ cu japonezii veritabili.

Incidența acneii este egală din punct de vedere al mediului de proveniență (rural sau urban).

Boala apare pe un teren predispus genetic: 45% dintre băieții acneici de vârstă şcolară au un istoric familial de acnee. Doar 8% dintre băieții cu antecedente de acnee în familie nu prezintă acnee. La gemenii monozigoți severitatea acneei şi rata de excreție a sebumului este identică.

Frecvența mare a acestei afecțiuni în populație (de aproximativ 68%), precum şi puternicul handicap estetic, psihic şi social pe care le creează sunt motive serioase pentru care acneea continuă să suscite un interes crescut al dermatologilor din lumea întreagă.

1.3. Etiopatogenie

Cei 4 factori care intervin în patofiziologia bolii sunt:

1. hipersecreția sebacee (hiperseboreea);
2. hiperkeratinizarea infraifundibulară şi comedogeneza;
3. colonizarea bacteriană;
4. inflamația perifoliculară.

Hiperseboreea

Deşi hipersecreția sebacee joacă un rol aparent primordial în acnee raporturile exacte seboree-acnee nu sunt încă bine stabilite. Există persoane cu hiperseboree care nu fac acnee, dar nu se poate concepe acneea, în absența unei hipersecreții sebacee.

Glanda sebacee poate fi considerată un organ androgeno-dependent. Androgenii stimulează diviziunea celulară a sebocitelor şi sinteza intracelulară de lipide.

Seboreea poate să apară ca urmare a unor perturbări în sinteza, transportul sau metabolismul intracelular al androgenilor;

La nivelul sebocitelor testosteronul plasmatic liber este transformat, sub acțiunea 5α-reductazei în dihidrotestosteron (DHT), forma cea mai activă a androgenilor (de 100 de ori mai activă decât testosteronul).

Intervenția hipersecreției sebacee în acnee precum şi rolul androgenilor în apariția ei sunt demonstrate de unele constatări pertinente:

- acneea nu se dezvoltă în condițiile unei secreții sebacee scăzute (de exemplu la eunuci sau la castrați). Pacienții care nu au receptori funcționali pentru androgeni nu produc sebum şi nu dezvoltă acnee;
- acneea predomină în regiunile bogate în glande sebacee. Există aproximativ 900 glande/cm² pe față, gât şi torace, restul corpului posedând mai puțin de 100 glande/cm²;
- histologic, glandele sebacee ale subiecților acneici sunt mai voluminoase şi hipertrofiate în raport cu cele ale subiecților normali;
- nivelul de excreție al sebumului este de obicei mai ridicat la subiecții cu acnee, leziunile fiind cu atât mai importante cu cât secreția sebacee este mai mare.

Astfel, acneea poate să apară în urmatoarele condiții:

- exces de androgeni;
- deficit în SHBG (proteina transportoare a hormonilor sexuali) → creşterea fracțiunii libere a testosteronului;
- activitate crescută a 5α-reductazei → creşterea nivelului de DHT;
- sensibilitate crescută a receptorilor pentru DHT.

Rolul nonexclusiv al hiperseboreei în etiopatogenia acneei este demonstrat de persistența, mai mulți ani după dispariția semnelor clinice de acnee, a unui nivel de excreție sebacee mai important la subiecții cu antecedente de acnee, decât la cei fără trecut acneic.

Hiperkeratinizarea infraifundibulară şi comedogeneza

Comedogeneza

Comedonul reprezintă leziunea elementară din acnee şi este constituit dintr-un material cornos, numit „filament sebaceu", ce lărgeşte un folicul pilosebaceu. Comedoanele nu se regăsesc niciodată în foliculii de tip terminal de pe scalp, barbă şi nici în cei ocupați de velus.

Mecanismele de apariție a comedoanelor:

- hiperkeratoză infrainfundibulară cu creşterea numărului de corneocite ca urmare a unei intensificări a activității mitotice şi a cineticii celulare a peretelui folicular;
- aderența keratinocitelor excedentare între ele, cu împiedicarea descuamării şi a eliminării lor fiziologice prin ostiumul folicular.

La nivelul infrainfundibulului pilosebaceu există tulburări de keratinizare, cu aglomerare de corneocite impregnate cu sebum.

Se descriu 3 tipuri de comedoane:

- microcomedonul, vizibil doar în microscopie optică;
- microchistul sau comedonul închis („punctul alb");
- comedonul deschis („punctul negru").

Cu cât acneea este mai severă, cu atât mai mare este numărul microcomedoanelor.

Factorii care perturbă keratinizarea la nivelul foliculilor pilosebacei din acnee sunt încă incomplet elucidați. Sunt luați în discuție: androgenii, compoziția biochimică modificată a sebumului şi citokinele locale.

Rolul androgenilor în hiperkeratinizarea infrainfundibulară este sugerat de creşterea semnificativă a 5α-reductazei tip I la nivelul părții infrainfundibulare a foliculului pilosebaceu, comparativ cu restul epidermului.

Astfel s-ar produce o sinteză crescută de DHT care ar putea interfera cu diferențierea keratinocitară.

Compoziția sebumului la persoanele cu acnee (studiile lui Strauss)

Sebumul acneicilor conține o cantitate mai mare de oxizi de scualeni şi de acizi graşi liberi (AGL), comparativ cu indivizii normali. Scualenii, sub forma lor oxidată sunt extrem de comedogeni. În plus, oxidarea scualenilor scade presiunea parțială a oxigenului, ceea ce favorizează colonizarea bacteriană cu specii puțin aerofile, mai precis *P. acnes*.

Este demonstrat astăzi că P.acnes nu joacă nici un rol în primele stadii de hiperkeratinizare, ci intervine mai târziu, prin intermediul formării de AGL, care sunt comedogeni şi iritanți.

Subiecții cu acnee vulgară au un nivel mai scăzut de acid linoleic în filmul lor lipidic de suprafață, comparativ cu subiecții normali. Acest lucru s-ar putea explica prin faptul că, în acnee, glandele sebacee dilatate încorporează o cantitate mai mică de acid linoleic comparativ cu glandele sebacee normale.

Sebumul în exces din foliculii pilosebacei ar fi astfel mai bogat în peroxizi de scualeni şi mai sărac în acid linoleic. Celulele epiteliului folicular sunt supuse unui deficit lipidic în acizi graşi esențiali. Acest deficit conduce la o hiperkeratinizare şi la o diminuare a funcției de barieră a pielii.

Studii efectuate pe culturi de sebocite şi de segment infrainfundibular au subliniat posibilitatea intervenției citokinelor locale în comedogeneză, în special a interleukinei 1α (IL-1α) produsă atât de *P.acnes*, cât şi de keratinocite.

IL-1 adăugată culturilor de sebocite provoacă o hiperkeratoză infrainfundibulară asemănătoare celei descrise la nivelul comedoanelor. Keratinocitele foliculare ar putea produce IL-1 ca urmare a modificărilor compoziției sebumului sau ale secreției sale. Există studii care au demonstrat că producerea crescută de IL-1α în infundibulul folicular stimulează comedogeneza, în timp ce EGF (epidermal growth factor) şi TGFα (transforming growth factor α) conduc experimental la dispariția comedoanelor prin dezorganizarea aceleeaşi zone a foliculului pilosebaceu. În acelaşi sens alte studii au semnalat prezența unor cantități crescute de citokine proinflamatorii (IL-1) în 76% din comedoanele deschise ale pacienților cu acnee.

Colonizarea bacteriană

Foliculul pilosebaceu este colonizat de 3 tipuri de microorganisme:

- Propionibacteriae (*P. acnes*, *P. granulosum* şi *P. avidum*, de departe *P. acnes* jucând cel mai important rol în acnee);
- Micrococcaceae – *Staphyloccocus epidermidis*;
- Pityrosporum orbiculare (levură lipofilă).

Relația între *P. acnes* şi acneea vulgară

P. acnes a fost pentru prima dată izolat în leziuni de acnee vulgară de către Sabouraud (1897). Totuşi, cei care au emis ideea că P. acnes ar fi cauza acneei vulgare au fost Loveiog şi Hastings (1911). P. acnes este aproape imposibil de detectat înaintea pubertății. Acumularea anormală de corneocite şi excesul de sebum de la nivelul infrainfundibulului pilosebaceu, fenomen care caracterizează leziunile de acnee, constituie un mediu ideal de dezvoltare pentru *P. acnes*.

Inflamația perifoliculară

P.acnes este implicat direct în apariția leziunilor inflamatorii de acnee prin următoarele mecanisme:

- enzimatic: *P. acnes* poate contribui la ruperea pereților foliculului pilosebaceu de la nivelul infrainfundibulului, prin degradarea acestuia cu ajutorul enzimelor pe care le eliberează: hialuronidaze (dezintegrează glicocalixul), amilaze, proteaze (degradează keratina), fosfataze, neuramidaze, lecitinaze. Colagenazele şi elastazele atacă fibrele conjunctive situate perifolicular;
- biochimic: AGL, produşi prin acțiunea lipazei secretată de *P. acnes* asupra TG din sebum au acțiune iritantă dar şi inflamatorie eliberând factori chemotactici pentru PMN. Totuşi, inhibarea lipazei P. acnes nu conduce la ameliorarea leziunilor inflamatorii din acnee;
- chemotactic: *P. acnes* eliberează factori chemotactici cu greutate moleculară mică (<2Kd). Aceştia traversează peretele folicular prin difuziune, atrăgând PMN în jurul foliculului pilosebaceu;
- imunologic: *P. acnes* poate activa complementul seric (CS) pe calea clasică dar şi pe calea alternă, inducând apariția de aglutinine şi precipitine antibacteriene, ce sunt prezente în serul pacienților cu acnee la un titru direct proporțional cu gradul de severitate al bolii. Activarea complementului pe calea clasică necesită prezența anticorpilor anti *P. acnes* şi este direct proporțională cu nivelul acestor anticorpi în serul bolnavilor. Carbohidrații din învelişul celular al *P. acnes* declanşează activarea căii alterne a complementului.

Diminuarea dramatică a *P. acnes* în urma terapiei antimicrobiene conduce la ameliorarea evidentă a leziunilor inflamatorii de acnee. Dimpotrivă, supresia *S. epidermidis* nu este urmată de o ameliorare a tabloului clinic de acnee inflamatorie. *Pityrosporum orbiculare* este de asemenea la fel de abundent în comedoanele închise, ca şi *Propionibacteriile*. El depăşeşte numărul stafilococilor şi grație lipazelor sale, ca şi lipooxigenazei el ar juca un rol proinflamator.

În concluzie, rolul *P. acnes* în patogeneza acneei vulgare este cert şi se oglindeşte perfect în următoarele constatări:

- chiar şi la cele mai severe grade de acnee, doar un număr limitat de unități pilosebacee prezintă modificări de acnee. Nu există o legătură directă între numărul de *P. acnes* şi severitatea acneei. Numărul de *P. acnes* este mai mare la pacienții cu acnee decât la cei neacneici;
- *P. acnes* se găseşte atât la acneici cât şi în foliculii pilosebacei de la subiecții normali. Există o corelație între colonizarea cu *P. acnes* a foliculului pilosebaceu şi apariția microcomedoanelor;
- dezvoltarea *P. acnes* în foliculii pilosebacei trebuie considerată ca un sistem de cultură continuă şi nu un sistem de cultură de serie, deoarece germenii sunt îndepărtați în mod continuu prin mijloace fizice naturale şi sunt înlocuiți prin dezvoltarea şi diviziunea bacteriilor care rămân;
- trecerea dintr-un anumit mediu în cadrul sistemului de cultură continuă nu influențează neapărat numărul bacteriilor existente, ci se schimbă rata de creştere, fiziologia bacteriilor şi rata pierderilor de germeni.

Postulatele lui Hecht privind rolul factorului ereditar în acneea vulgară

- dacă părintele cu care seamănă copilul are acnee vulgară, copilul o va face la rândul său.
- dacă o rudă apropiată părinților, cu care seamănă copilul a avut acnee, copilul este expus, în procent de 25%, de a face acnee.
- dacă părintele cu care seamănă copilul şi nici rudele sale nu au avut acnee, copilul nu va face acnee.
- dacă ambii părinți au avut acnee, copilul va face acnee, cu excepția cazului când copilul va semăna cu o rudă apropiată fără acnee.

Factori agravanți

Ciclul menstrual

Cu 8 zile înainte de menstruație apare un puseu de acnee la 60-70% din cazuri.

Sarcina

Nu există o regulă general valabilă, dar sunt situații în care leziunile de acnee se ameliorează sau altele, în care leziunile de acnee se agravează.

Alimentația

Nu există nici o corelație între alimentele ingerate (în speță ciocolata, mezelurile, alimentele foarte grase sau foarte dulci) şi agravarea leziunilor de acnee (studii complexe efectuate de Kligman în 1970 şi de Cunliffe în 1987).

Factorii psihologici

Stressul, anxietatea, situațiile conflictuale şi mai rar depresiile sunt capabile să favorizeze un puseu de acnee sau chiar să declanşeze acneea la vârsta adultă. Acneea în sine creează un disconfort psihic de intensitate variabilă datorită prejudiciului estetic pe care îl produce. Se creează astfel un cerc vicios ce are drept consecință apariția de leziuni escoriate de acnee.

Factorii climaterici

Atmosfera caldă şi umedă conduce la agravarea acneei la 20% din cazuri.

Radiațiile ultraviolete au o dublă acțiune:

- pe termen scurt, ele au acțiune antibacteriană şi ameliorează 60% din leziunile inflamatorii de acnee;

pe termen lung ele conduc la îngroşarea stratului cornos şi la agravarea hiperkeratozei infrainfundibulare, urmată de exacerbarea leziunilor de acnee.

1.4. Aspecte clinice în acneea vulgară

- **Forma comună de acnee vulgară**

Tabloul clinic este dominat de polimorfismul lezional.

Leziunile elementare

Seboreea rezultă ca urmare a hipersecreției de sebum ce conferă pielii un aspect lucios, "uleios", porii cutanați din zonele bogate în glande sebacee fiind dilatați. Ea debutează înainte de pubertate (cu aproximativ un an înaintea menarhei la fete) şi constituie prima modificare în acneea vulgară. Seboreea se extinde frecvent la nivelul scalpului, părul devenind gras.

Leziunile retenționale

Comedoanele apar prin obstrucția foliculului pilosebaceu, care se dilată. Ele conțin sebum, keratină şi celule cornoase diskeratozice, alături de resturi de fire de păr.

Comedoanele sunt colonizate de *Propionibacterium acnes*, dar şi de *Stafilococcus epidermidis* şi *Pityrosporum ovale*.

Stadiile comedogenezei (Strauss şi Kligman – 1960)

Microcomedonul constituie primul stadiu al comedogenezei, el nefiind vizibil clinic (se identifică doar în M.O. şi este constituit din numeroase celule cornoase cu membrane citoplasmatice subțiate).

Microchistul (comedonul închis sau punctul alb) este o leziune mică, de 2-3 mm, sferică şi de culoare albă. Aceste comedoane închise pot să se deschidă sau pot persista închise, constituind „bombele cu efect întârziat" ale acneei (după expresia lui Fulton şi Kligman) care, se vor rupe în derm pentru a provoca o reacție inflamatorie, prin eliberarea de diferite elemente bacteriene şi lipidice, urmată de un aflux crescut de polimorfonucleare.

Comedonul deschis (sau punctul negru) rezultă prin acumularea de sebum şi keratinocite în foliculul pilosebaceu, pe care îl dilată, ostiumul folicular rămânând deschis. Culoarea neagră rezultă prin încărcarea cu pigment melanic şi prin oxidarea în contact cu aerul a keratinei.

Evoluția comedoanelor

Comedoanele deschise se pot elimina spontan sau persistă şi creează o reacție inflamatorie locală.

Leziunile inflamatorii

Papulele sunt leziuni inflamatorii care apar, în 50% din cazuri pe o piele sănătoasă, în 25% din cazuri prin inflamarea unui comedon deschis şi în alte 25% din cazuri, din comedoanele închise. Papulele sunt de două tipuri:

- *active*, intens eritematoase, dureroase, mari (până la 5 mm), care sunt persistente şi se transformă în pustule;
- *mai puțin active*, ce dispar în câteva săptămâni trecând printr-un stadiu intermediar de macule eritematoase.

Pustulele pot fi superficiale sau profunde şi, netraumatizate de pacient, dispar în 4-5 zile ca urmare a acțiunii PMN-lor care elimină procesul inflamator prin intermediul enzimelor lizozomale. Ele se deschid rapid, fie spontan, fie prin traumatizarea lor de către pacienți, situație în care se pot vindeca cu cicatrice.

Nodulii sunt leziuni inflamatorii solide, roşii-violacee, fluctuente, profunde, de dimensiuni mari, foarte dureroase la palpare. Conținutul lor este constituit dintr-un amestec de sebum şi puroi. Nodulii evoluează câteva săptămâni şi se vindecă adesea cu cicatrici.

Chisturile rezultă prin confluarea mai multor noduli, au dimensiuni de câțiva centimetri. Ele sunt fluctuente la palpare, sunt pline cu puroi amestecat cu sebum şi sânge şi se deschid la piele prin traiecte fistuloase. Chisturile pot comunica între ele prin traiecte sinuoase, realizând tabloul clinic al acneei nodulo-chistice sau acneea conglobată. Prin vindecarea lor rezultă cicatrici inestetice.

Maculele eritematoase sunt leziuni intermediare ce apar în procesul de rezoluție al leziunilor şi persistă 7-10 zile.

Maculele pigmentare apar după rezoluția leziunilor inflamatorii, persistă câteva luni şi constituie un prejudiciu estetic important. Ele sunt agravate de expunerea la radiațiile solare.

Cicatricile apar în evoluția leziunilor nodulare şi chistice de acnee, dar uneori şi după leziuni inflamatorii mai superficiale. Incidența cicatricilor la pacienții acneici a fost estimată la 17%, existând şi un anumit teren predispozant (Cunliffe). Cicatricile pot fi de două tipuri:

- *cicatrici atrofice*, cel mai frecvent întâlnite, cu aspecte clinice variate: cicatrici punctiforme, atrofii maculoase violacee, atrofii maculoase foliculare (elastoliză perifoliculară) sau anetodermii secundare;
- *cicatrici hipertrofice şi keloidiene*, cu contur neregulat, de culoare violacee, de talie variabilă de la 1-2 mm până la câțiva centimetri, cu contur ovalar sau liniar; mai frecvent se localizează la nivelul toracelui, mai rar pe față.

Topografia leziunilor

Cel mai frecvent leziunile de acnee se localizează la nivelul feței şi frunții (99% din cazuri) şi anume pe obraji, menton, şanțurile nazogeniene, nas. Uneori leziunile de acnee se regăsesc şi în conductul auditiv extern. O altă zonă atinsă frecvent este toracele (90% din cazuri), preferențial zona presternală, toracică posterioară superioară sau la nivelul umerilor.

În formele severe de acnee leziunile se extind pe tot toracele posterior şi în partea superioară a toracelui anterior.

Aprecierea gradului de severitate

După gradul de severitate acneea vulgară se clasifică în uşoară, moderată sau severă. Aprecierea acestui grad se poate realiza prin mai multe modalități:

- fotografii succesive;
- comparația cu fotografii de referință;
- cuantificarea leziunilor elementare.

- **Alte forme clinice de acnee**

  Clasificare

  În funcție de aspectul leziunilor ce predomină:
- acneea comedoniană;
- acneea papulo-pustuloasă sau acneea polimorfă juvenilă propriu-zisă;

- acneea necrotică sau varioliformă – unii autori consideră această formă ca fiind o stafilococie cutanată;
- „acneea escoriată a tinerelor fete".

În funcție de gravitatea bolii:

- acneea nodulo-chistică este mai frecventă la sexul masculin, prezentând leziuni inflamatorii profunde, nodulare şi chistice; atinge fața, trunchiul, brațele şi uneori fesele.
- acneea conglobată este caracterizată prin prezența de comedoane mari, poliforoase, cu abcese profunde ce se deschid la suprafață prin orificii multiple şi prin formarea de cicatrici inestetice „în punte"; leziunile se localizează pe față, gât şi trunchi.

Acneea conglobată se poate asocia cu hidradenita supurativă Verneuil şi cu un reumatism inflamator.

Sindromul SAPHO: acnee + pustuloză + hiperostoză + osteită.

- acneea fulminans este o formă rară de acnee asociată cu manifestări sistemice:
  - debut brutal, pe leziuni preexistente de acnee;
  - stare generală alterată, cu febră, mialgii, artralgii ale articulațiilor mari;
  - sindrom biologic inflamator;
  - leziuni cutanate ulcero-necrotice, extensive, în special pe trunchi dar şi pe față;
  - absența răspunsului la antibiotice p.o., cu acțiune favorabilă a corticoterapiei generale ± isotretinoin şi a AINS;
  - uneori leziuni osteolitice sterno-costo-claviculare.

În funcție de vârstă:

- acneea neonatorum et infantum;
- acneea bărbatului adult, cu evoluție cronică şi severă;
- acneea femeii adulte (acneea endocrină), ce apare în contextul unei hiperandrogenii (tumoră ovariană şi/sau suprarenaliană, hiperplazie suprarenaliană sau SOMPK – sindrom al ovarelor micropolichistice – de tip I sau mai frecvent de tip II).

În funcție de etiologie:

- acneea endocrină;
- acneea indusă:

- acneea fizică (acneea mecanică, acneea indusă de radiațiile ionizante, acneea tropicalis, estivalis etc);
- acneea indusă de substanţe chimice de contact exogene (acneea cosmetică, acneea la detergenți, acneea după expunere la sulf, gudroane, dermatocorticoizi);
- acneea profesională la uleiuri industriale şi la hidrocarburi clorurate – cloracneea;
- acneea indusă de medicamente – anticonvulsivante, antituberculoase, halogeni, hormoni (estrogeni şi progesteron), psihotrope, vitamina B6.

1.5. Diagnosticul diferențial

Pentru leziunile retenționale (comedoane):

- milium – mici leziuni alb-gălbiu, cât un cap de bold ce apar în porfiria cutanată cronică a adultului şi în epidermoliza buloasă;
- boala Favre-Racouchot – apare la bătrâni şi alături de comedoane există papule gălbui şi noduli.

Pentru leziunile inflamatorii:

- foliculitele cu bacili Gram negativi, cu *Candida albicans* sau cu *Malassezia furfur*;
- rozaceea papulo-pustuloasă;
- sicozisul tricofitic sau candidozic al bărbii**;**
- tuberculidele acnitis;
- furunculul;
- sifilidele acneiforme.

1.6. Evoluție şi complicații

În cele mai multe cazuri acneea evoluează spre rezoluție spontană, între 20 şi 30 de ani. Uneori ea se prelungeşte peste această vârstă, necesitând la femei investigații particulare în vederea decelării unei hiperandrogenii.

Cele mai frecvente complicații sunt:

- foliculitele cu bacili Gram negativi (ca urmare a antibioterapiei generale cu cicline);
- edemul dur facial;
- escorierea leziunilor şi vindecarea lor cu cicatrici inestetice;
- suprainfecția cu coci piogeni a leziunilor de acnee escoriată;
- amiloidoză secundară, în cazuri de acnee severă, cu evoluție cronică.

1.7. Tratamentul acneei

Noile terapii performante, trebuie să fie utilizate:

- nu există nici o dovadă certă că dieta influențează acneea şi, mai mult chiar, regimurile alimentare de excludere a hidraților de carbon şi a altor produse agreate de adolescenți (ciocolată, dulciuri, nuci, mezeluri etc.) nu sunt indicate, ele influențând negativ procesul normal de creştere;
- igiena precară nu este o cauză a acneei;
- utilizarea de săpunuri degresante nu are decât o acțiune tranzitorie asupra seboreei;
- folosirea machiajului nu este neapărat proscrisă, cu condiția de a se întrebuința fonduri de ten lejere sau nongrase;
- în sfârşit, absența tratamentului nu poate decât să agraveze indispoziția pacientului şi riscă să favorizeze apariția cicatricilor.

Actualmente sunt disponibile pe piață numeroase preparate antiacneice. Pentru adoptarea unei scheme terapeutice trebuie luate în considerație următoarele criterii:

- tipul lezional de acnee;
- localizarea leziunilor;
- gradul de severitate a bolii;
- evoluția spre leziuni sechelare (cicatrici);
- prezența de escoriații;
- semne de hiperandrogenism la femeie (hirsutism, alopecie etc.).

Preparatele antiacneice pot avea acțiuni sebostatice, keratolitice, antiinflamatorii, antibacteriene. Cele mai multe dintre terapiile moderne asociază două sau trei astfel de efecte.

Tratamentul local poate fi administrat singur sau în asociere cu tratamentul sistemic.

Retinoizii sunt indicați în toate tipurile de acnee vulgară, inclusiv în cea comedoniană, având mai ales acțiune comedolitică, dar şi antiinflamatorie.

- Tretinoin (vitamină A acidă sau acid retinoic: Retin A®);
- Isotretinoin (Roaccutane® - gel);
- Adapalen;
- Tazaroten.

Peroxidul de benzoil (Brevoxyl® 4% cremă) are o importantă acțiune antibacteriană asupra *P. acnes*, un efect comedolitic redus şi o activitate antiinflamatorie secundară acțiunii antibacteriene.

Antibioticele topice sunt indicate în acneea inflamatorie papulo-pustuloasă, fie în monoterapie sau în asociere cu retinoizii / peroxidul de benzoil. Ele au acțiune antibacteriană (pe *P. acnes*), dar nu au activitate comedolitică. Sunt utilizate topic:

- Eritromicina (Inderm® 4% soluție, Eryfluid® 4% soluție);
- Fosfatul de clindamicină (Dalacine T®);
- Nadifloxacina cremă 1% (Nadixa®).

Acidul azelaic 15% şi 20% (Skinoren® gel, cremă) este recomandat atât în acneea inflamatorie, cât şi comedoniană, având acțiune dublă, antibacteriană şi keratolitică.

Acidul azelaic este o moleculă naturală care are multiple mecanisme de acțiune: trei din ele (anticomedonian prin normalizarea keratinizării infundibulului glandei sebacee; antimicrobian împotriva Propionibacterium acnes, Staphiloccocus epidermitis şi Malassezia furfur, iar mecanismul de acțiune antimicrobian nu determină rezistența în timp; antiinflamator/antioxidant prin inhibarea eliberării radicalilor liberi din neutrofile) sunt mecanisme antiacneice.

În plus, acidul azelaic are efect depigmentant la fel de eficient ca hidroquinona 4%, dar fără riscurile acesteia.

Nu prezintă risc de fotosensibilizare/fototoxicitate.

Lactatul de amoniu (Kéraliss®) are efecte hidratante şi de reglare a keratinizării.

Terapiile combinate constituie cel mai modern şi mai eficace tratament antiacneic, acționând asupra mai multor verigi etiopatogenice şi evitând selecționarea de suşe de P. acnes rezistente la antibiotice.

- Isotretinoin 0,05% + eritromicină 2% (Isotrexin® gel)

  Asocierea isotretinoinului cu eritromicina este salutară, având efect atât asupra leziunilor retenționale de acnee (comedoane închise şi deschise), cât şi asupra celor inflamatorii (papulo-pustule şi noduli). În plus, se reduce semnificativ şansa selectării de suşe de P. acnes rezistente la eritromicină.
- Retinoizi + clindamicină;
- Retinoizi + peroxid de benzoil;
- Gluconat de zinc + eritromicină (Zynerit®).

Tratamentul sistemic

Este rezervat formelor severe de acnee, ca şi acelora care nu au răspuns corespunzător după 4 luni de terapie topică bine condusă.

Antibioterapia per os

În acnee sunt active ciclinele: vibramicina, tetraciclina, minociclina, josamicina. Ele trebuie administrate 4-6 săptămâni, în doze minime (între 100-300mg/zi). Principalele lor efecte secundare sunt: fotosensibilizarea (excepție face minociclina), foliculitele cu germeni Gram negativi, intoleranța digestivă, toxicitatea hepatică şi renală etc.

Actualmente se preferă ciclinele din generația a II-a care se administrează în doză unică.

Isotretinoinul (acidul 13-cis-retinoic) - Roaccutane®

Se administrează în doze de 0,5-1mg/kg/zi, 4-6 luni şi are următoarele efecte: keratolitic, sebosupresor şi antiinflamator. El constituie indicația principală în acneea conglobată, acneea nodulo-chistică şi acneea vulgară rezistentă după 6 luni de tratament bine condus.

Are efecte secundare multiple: teratogen şi embriotoxic (contracepția pe tot parcursul tratamentului este obligatorie!!!), xeroză cutaneo-mucoasă şi oculară, perturbări ale cicatrizării, tulburări neurologice şi musculo-scheletice. Pe plan biologic determină anomalii ale bilanțului lipidic şi ale funcției hepatice.

Utilizat în cazuri atent selecționate constituie o medicație de excepție, deşi scumpă, a cazurilor severe de acnee.

Tratamentele hormonale

Antiandrogenii constituie medicația antiacneică a femeilor cu hiperandrogenism. *Acetatul de ciproteron* este cel mai eficient antiandrogen acționând atât la nivel periferic (blocând legarea DHT de receptorul său), cât şi la nivel central (inhibă secreția de FSH şi LH, ca şi secreția ovariană de androgeni). Acest progestativ de sinteză nu poate fi utilizat în monoterapie, deoarece produce tulburări severe ale ciclului menstrual. De aceea, de preferat este să se combine cu etinil-estradiol.

Preparatele disponibile pe piață sunt: Diane 35® (35µg etinil estradiol şi 2mg acetat de ciproteron) şi Androcur® (50mg acetat de ciproteron). Schemele terapeutice sunt diverse şi durează minimum 6 luni. Tratamentul antiandrogenic este recomandat pentru acneea endocrină şi acneea severă ce nu a răspuns la terapiile locale, la cicline şi isotretinoin p.o.

Glucocorticoizii sunt indicați în acneea fulminans şi în acneea evoluând în contextul unui deficit enzimatic suprarenalian.

Gluconatul de zinc

Preparatele orale de zinc (Rubozinc®, Zinkit®) au efecte antiinflamatorii, inhibând chimiotactismul PMN-lor. Ele sunt recomandate în acneea inflamatorie, timp de 6 săptămâni.

Alte terapii

- **Tratamentul chirurgical:**
  - Extracţia comedoanelor;
  - Extirparea cu punch-ul a cicatricilor profunde şi inestetice;
  - Dermoabraziunea cicatricilor mici şi multiple;
  - Resurfasarea cutanată cu laser CO_2 sau YAG a cicatricilor cheloidiene postacnee.
- **Corticoizii intralezionali** sunt eficienţi mai ales în reducerea papulelor inflamatorii, pustulelor şi chisturilor mici;
- **Crioterapia** (zăpada carbonică sau azotul lichid reduc seboreea);
- **Ultravioletele** exercită un efect de peeling în acneea vulgară;
- **Iontoforeza cu estriol şi tretinoin** a fost propusă pentru tratamentul cicatricilor atrofice din acnee.

Tratamentul dermatocosmetic în acneea vulgară

În prezent tratamentul modern al acneei vulgare asociază aproape obligatoriu dermatocosmetologia la terapia convenţională dermatologică. Tratamentul dermatocosmetic propriu-zis constă în utilizarea de preparate adaptate tenului gras şi acneic (Cleanance®, Clean-Ac®, Diacneal®, Keracnyl®, IVAMAT®, IVAPUR®, EFFACLAR®, Eucerin®, Clear Face®, etc.)

Aceste produse se recomandă sub forma unui program de îngrijire dermatocosmetică zilnică personalizat fiecărui pacient în parte în funcţie de varstă, forma clinică de acnee, terapia dermatologică asociată, severitatea şi vechimea bolii, sezon, alte afecţiuni asociate etc.

Recurgerea cât mai precoce la tratamentul dermatocosmetic pentru ten gras poate împiedica evoluţia spre instalarea propriu-zisă a acneei.

Utilizarea concomitentă a terapiilor antiacneice convenţionale şi a celor dermatocosmetice este benefică pentru pacient deoarece sunt contracarate cu succes efectele secundare ale preparatelor antiacneice.

Continuarea tratamentului dermatocosmetic după rezolvarea leziunilor de acnee vulgară permite evitarea recăderilor bolii şi minimalizarea sechelelor.

Orice program de îngrijire zilnică pentru acnee cuprinde un agent de curaţare al feţei (gel, spumă, syndet) : Cleanance, Effaclar, Ivapur, Hyseac, Sebium, Keracnyl.Se pot adăuga creme comedolitice (Keracnyl, Diacneal,

Cleanance K, Hyseac cremă activă cu AHA, Sebium AKN, Ivatherm cremă pentru ten gras cu tendință acneică, Sebamed gel cremă pentru ten acneic etc.

Gama Eucerin pentru piele seboreică este destinată curățării şi hidratării zilnice a pielii seboreice, predispuse la acnee.

Această gamă a fost special creată pentru necesitățile particulare ale unui ten cu probleme.

Datorită substanțelor cu acțiune neutră (amfotera) din componența lor, produsele Eucerin restabilesc echilibrul funcțional perturbat al pielii. Cu ajutorul sistemului de țintire a foliculului, ingredientul activ dermatologic, acidul lactic penetrează direct în folicul şi deschide ductul congestionat al glandei sebacee.

Acidul lactic are efect keratolitic asupra stratului cornos îngroşat din jurul foliculului şi ajută la penetrarea celorlalte ingrediente active în folicul.

În plus, acidul lactic este un factor natural de hidratare al pielii care creşte capacitatea de legare a apei la nivelul statului cornos. Produsele speciale cu sistem de țintire a foliculului permit penetrarea acidului lactic direct în folicul, unde exercită o acțiune comedolitică şi antibacteriană.

Produsele din gamă sunt:

Eucerin gel de curățare cu acțiune de reducere a sebumului

Caracteristici: seboregulator, antibacterian, acțiune fiziologică delicată şi eficientă prin intermediul unui complex de curățare pe baza de amfotensid (6%) foarte bine tolerat de piele.

Eucerin loțiune tonică purifiantă

Caracteristici: comedolitic, antibacterian, acțiune pe bază de acid lactic 2%.

Gel crema reechilibranta

Caracteristici: keratoregulator, comedolitic, hidratant, reglator al Ph-ului.

Gel exfoliant

Caracteristici: formulă cu dublă acțiune care conține microparticule pentru exfoliere şi minisfere verzi de acid lactic cu acțiune antibacteriană.

Principii terapeutice în acneea vulgară

- formele uşoare şi moderate de acnee beneficiază inițial, de tratament topic;
- când predomină leziunile retenționale, retinoizii topici dau rezultate foarte bune;

- în formele cu leziuni inflamatorii numeroase, de tipul papulelor şi papulo-pustulelor antibioticele topice sunt indicația de primă intenție;
- terapiile combinate, acidul azelaic şi respectiv peroxidul de benzoil au efecte benefice pe toate tipurile de leziuni de acnee;
- formele severe de acnee impun recurgerea la tratament sistemic şi anume, antibioterapie generală;
- acneea conglobată şi nodulo-chistică constituie principalele indicații pentru isotretinoin p.o.;
- acneea endocrină ce apare la femeile cu hiperandrogenism necesită tratament antiandrogenic;
- tratamentul topic antiacneic trebuie continuat şi după remisiunea leziunilor, pentru evitarea recăderilor;
- tratamentul dermatocosmetic potențează acțiunea tratamentului antiacneic convențional, grăbeşte apariția rezultatelor pozitive ale acestuia cu 2-4 săptămâni şi are proprietăți cosmetice de înaltă clasă, contracarând efectele secundare ale terapiilor antiacneice. La adolescenții cu ten gras el reuşeşte să prevină apariția acneei dacă este aplicat consecvent iar alături de terapia topică specifică ajută la prevenirea recăderilor.

Capitolul XI Rozaceea

1.1. Definiție: dermatoză facială inflamatorie, cronică, frecvent întâlnită la adulți, peste vârsta de 30 ani, mai ales în decada a 3-şi a 4-a de viață.

1.2. Epidemiologie

Prevalența este crescută la indivizii cu pielea, ochii şi părul deschise la culoare, în special de origine celtică, nord-europeni şi est-europeni (aproximativ 10% din populație într-un studiu epidemiologic desfăşurat în Suedia).

Debutul afecțiunii se încadrează obişnuit între 20 şi 50 ani. Distribuția pe sexe arată o frecvență mai mare în rândul femeilor (raportul femei/ bărbați este de 2/1), dar bărbații progresează mai rapid spre forme severe de boală.

Există autori care descriu implicarea factorilor genetici, descriind un istoric familial în peste 30% din cazuri.

1.3. Aspecte clinice

Criteriile de diagnostic (după Comitetul de experți al Societății Naționale a Rozaceei din S.U.A.)

Semne primare

Este necesară prezența unuia sau mai multor din următoarele semne, cu distribuție centro-facială.

- Flushing (eritem tranzitoriu);
- **Eritemul persistent** – este cel mai comun semn de rozacee;
- Papule şi pustule: papule eritematoase, „en dôme", acompaniate sau nu de pustule, apărând în valuri. Pot fi întâlniți şi noduli.
- Telangiectazii: sunt frecvente, dar nu sunt necesare pentru diagnostic.

Semne secundare

Apar adesea împreună cu unul sau mai multe din semnele primare, uneori independent de acestea.

- Senzații de arsură sau înțepătură, în special în zona malară.
- Plăci: plăci roşii proeminente, fără modificări epidermice în pielea din jur.
- Aparența uscată: pielea din zona centrală a feței poate fi aspră, uscată; dacă apar scuame este sugerată o dermatită eczematoasă sau o dermatită seboreică coexistentă.

„Uscăciunea" este asociată cu senzația de arsură şi înțepături.

- Edem localizat periorbitar, glabelar, malar, care poate fi acut, cronic recurent sau cronic persistent (cu sau fără deprimare la apăsare).

Edemul moale persistă câteva zile sau mai mult dacă este agravat de modificări inflamatorii.

Edemul dur, persistent poate fi o sechelă a tipului papulo-pustulos sau poate apare independent de eritem, papule, pustule, modificări fimatoase.

- Manifestările oculare pot fi uşoare, moderate sau severe, fiind reprezentate de:
  - simptome subiective: senzația de corp străin, arsură, înțepătură, prurit, uscăciune, sensibilitate la lumină, vedere „prin ceață" sau descreşterea acuității vizuale.
  - semne obiective: hiperemie a conjunctivei bulbare şi/ sau palpebrale, telangiectazii ale conjunctivei şi marginii pleoapei, eritem al pleoapei sau periocular, chalazie, atingerea corneei şi scăderea vederii.

Studiile efectuate indică prezența rozaceei oculare la peste 58% din pacienți, între 3 şi 75% la femeia peste 45 ani cu rozacee.

- Localizările periferice, cu frecvență rău definită, sunt acompaniate sau nu de atingeri faciale.

Localizările extrafaciale comun întâlnite sunt gâtul, pieptul, scalpul, urechile şi spatele.

- Modificări fimatoase (gradate de la 0 la 3):

1. foliculi dilatați, fără modificări în jur;
2. modificarea conturului, fără componentă nodulară;
3. modificarea conturului, cu noduli.

Sunt asociate modificări vasculare sau modificări inflamatorii.

Subtipuri de rozacee (după Comitetul de experți al Societății Naționale a Rozaceei din S.U.A.)

Subtipul 1: Rozacee eritemato-telangiectazică
- flushing şi eritem persistent centrofacial (eritroză);
- telangiectaziile sunt comune, dar nu esențiale pentru diagnostic; ele realizează aspectul de „cuperoză";
- pot fi prezente edem facial central, senzații de înțepătură şi arsură, uscăciune sau descuamație.

Subtipul 2: Rozacee papulo-pustuloasă
- eritem centrofacial persistent, cu papule tranzitorii sau pustule sau ambele, cu distribuție centrofacială;
- papule şi pustule periorificial (perioral, perinazal, periocular);
- pot fi raportate senzație de arsură şi înțepături;
- telangiectaziile sunt ascunse de eritemul persistent, papule sau pustule.

Subtipul 3: Rozacee fimatoasă
- îngroşarea pielii, cu suprafață neregulată, nodozități şi mărire de volum;
- prezentarea comună este rinofima;
- alte localizări: bărbie, frunte, obraji, urechi;
- în aria fimatoasă se observă foliculii dilatați;
- uneori pot fi observate telangiectazii;
- acest subtip poate apare după/ în combinație cu tipurile 1 sau 2.

Subtipul 4: Rozacee oculară
- sunt prezente semnele şi simptomele de atingere oculară;
- semnele cutanate şi simptomele rozaceei sunt cel mai adesea prezente, dar atingerea oculară poate precede în peste 20% din cazuri atingerea cutanată.

Variante

Rozaceea granulomatoasă
- papule sau noduli duri, galbeni, bruni sau roşii, cu evoluție spre cicatrici.
- leziuni mai puțin inflamatorii apar pe piele aparent normală.
- localizările tipice sunt pe obraji, zonele periorificiale, altele decât pentru leziunile fimatoase.
- prezența altor semne de rozacee nu este necesară.

Rozaceea poate fi uneori asociată cu dermatita seboreică, demodecidoza, cu migrena la femei, boala Crohn, alte tulburări digestive, boli autoimune ş.a.

1.4. Diagnostic diferențial:

- rozaceea fulminans (pyoderma faciale): papule, pustule şi noduli, cu apariție bruscă, sinusuri de drenare; atinge femeia cu vârsta în jur de 20 ani.
- erupția acneiformă indusă de steroizi: manifestări rozaceea-like induse de corticoterapie locală forte, prelungită, la față; atinge zona peribucală şi/ sau perioculară; manifestări similare sunt induse de tacrolimus unguent;
- dermatita periorală, fără alte simptome de rozacee, caracterizată prin papule şi pustule cu localizare peribucală;
- lupusul eritematos pentru fazele precoce ale rozaceei: nu sunt pusee vasomotorii, lipsesc papulele şi pustulele; hiperkeratoza şi atrofia sunt absente în rozacee; examenul histologic este cel care permite diferențierea.

- acneea vulgară: apare la pubertate; sunt comedoane, papulo-pustule, microchişti şi chişti mai voluminoşi, eritemul este absent;
- dermatita seboreică: are un fond eritematos, dar sunt scuame gălbui, grăsoase. Leziunile sunt localizate pe alte zone de elecție: nazogenian, sprâncenar, intersprâncenar, liziera anterioară a scalpului.
- poikilodermia Civatte: prezintă interesarea simetrică a zonelor expuse la soare, la nivelul gâtului, pieptului superior, părții periferice a feței, dar cu respectarea zonelor neexpuse. Este întâlnită la persoane cu pielea deschisă la culoare, mai ales femei la menopauză. Poikilodermia Civatte şi rozaceea sunt variante în acelaşi spectru nosologic.

1.5. Patofiziologia rozaceei

Rozaceea a fost considerată o dezordine vasculară cutanată. În favoarea acestei afirmații vin următoarele argumente:

- în rozacee este descrisă o anomalie a vascularizației periferice;
- rozaceea uşoară apare la femeia peste 35 ani, când frecvența flushing-ului produs de căldură creşte;
- xantinol nicotinatul în administrare intravenoasă produce dilatația vaselor mici conjunctivale şi apariția de vase colaterale.
- s-a dovedit existența unei corelații între severitatea rozaceei oculare şi tendința la flushing sever.
- în sindromul carcinoid, pacienții cu flushing sever dezvoltă rozacee oculară, telangiectazii faciale, hipertrofie severă de țesut conjunctiv.
- în mastocitoză, în caz de flushing sever, poate apare rozaceea rapid progresivă.

  Mecanismele incriminate au fost:
- dilatarea vaselor sanghine mici ale dermului şi limfaticelor, importantă în rozacee;
- lezarea vaselor limfatice împiedică drenarea serozității extravazate în derm;
- edemul cronic este urmat frecvent de hipertrofia țesutului conjunctiv.
- rolul rețelei de elastină din jurul limfaticelor:
  - permite endoteliului limfatic să fie sensibil la volumul de fluide din vecinătate;
  - realizează o cale de rezistență scăzută în interstiții în lungul căreia, macromoleculele penetrează limfaticele.
  - degenerescența actinică a elastinei – cauză comună a lezării limfaticelor în rozacee.

Rolul inflamației în patogenia rozaceei a fost luat în discuție.

- proteazele eliberează citoscheletul de ataşarea la membrana celulelor;

- neutrofilele exacerbează degradarea rapidă a unor macromolecule ale matricei extracelulare (în special a elastinei).
- elastaza neutrofilelelor degradează de asemenea colagenul de tip IV din matricea extracelulară, de care depinde integritatea peretelui capilar.
- celulita din rozacee duce la separarea elastinei de vasele limfatice.
- acumularea proteinelor plasmatice are rol important în fibroplazie.

Rolul factorilor imunologici în dezvoltarea leziunilor din rozacee este susținut de:

- prezența depozitelor imune (imunoglobuline, fracțiuni ale complementului) la joncțiunea dermo-epidermică, în pielea lezională;
- infiltratul inflamator din rozacee este similar cu cel din reacțiile de hipersensibilitate;
- evidențierea unor autoanticorpi circulanți şi depuşi în țesut (anticolagen, antinucleari); atingerea actinică a colagenului tip IV.

Rolul factorilor psihologici a fost evidențiat de implicarea factorilor emoționali, a stress-ului în declanşarea puseelor de flushing şi agravarea rozaceei.

Rolul factorului genetic a fost luat în discuție mai ales după evidențierea istoricului familial pozitiv la un procent semnificativ din pacienții cu rozacee.

1.6. Etiologie

Factori trigger

- Alimente:
  - ficat
  - lactate: iaurt, smântână, brânzeturi fermentate;
  - fructe: banane, avocado, struguri, pere roşii, citrice, smochine;
  - vegetale: tomate, spanac, vinete, fasole verde, mazăre;
  - condimente/ arome: ciocolată, vanilie, cafea, ceai, oțet;
  - altele: mâncare fierbinte, băuturi calde.
- Alcool
- Climat: expunere la soare, vânturi puternice, frig, umiditate;
- Produse de îngrijire: cosmetice, spray pentru păr, parfum, soluții hidroalcoolice, acetonă.
- Medicamente: vasodilatoare, corticosteroizi topici, tacrolimus unguent.
- Condiții medicale: menopauză, tuse cronică, stress, tulburări digestive (infecția cu *Helicobacter pylori*), factori psihologici.

Rolul *Demodex folliculorum* şi *Demodex brevis*

- acarieni găsiți frecvent în foliculii piloşi faciali inflamați (*Demodex folliculorum*) sau glanda sebacee (*Demodex brevis*);
- patogenicitatea Demodexului este discutată de mult timp, dar acesta nu joacă un rol semnificativ în etiologia rozaceei. Densitatea mare a *Demodex folliculorum* poate agrava puseele de exacerbare a rozaceei.

1.7. Tratament

Identificarea factorului trigger specific fiecărui pacient şi educarea pacientului în vederea excluderii acestuia dacă este posibil, este importantă.

Fotoprotecția corespunzătoare cu preparate fotoprotectoare cu ecran mineral este preferată, dar şi acelea cu ecran chimic pe bază de siliconi sunt bine tolerate.

Subtipurile eritemato-telangiectazic şi papulo-pustulos de rozacee se asociază cu o piele sensibilă prin alterarea barierei cutanate şi hiperreactivitate vasculară. Pacienții prezintă adesea uscăciunea tegumentelor feței, cu prurit, înțepături, arsură. Evitarea cosmeticelor astringente, mentolului, camforului, laurilsulfatului de sodiu este necesară. Sunt indicate emolientele, bazele fluide pentru machiaj, corectoarele de ten (pentru mascarea eritemului).

Terapia topică

- metronidazol 0,75% sau 1% (cremă, gel, loțiune) este tratamentul topic cel mai adesea utilizat.

Preparatul Metroruboril® cremă asociază metronidazolul cu efecte antimicrobiene şi antiparazitare, cu extracte din plante, cu efecte antiinflamtorii şi bacteriostatice şi dioxid de titan ca fotoprotector.

- acidul azelaic 15% gel (Skinoren®) este o altă medicație topică recomandată cu acțiune antiinflamatorie şi antibacteriană. Ca efect secundar este senzația de arsură care dispare la continuarea tratamentului;
- sulfacetamida sodică 10% şi sulful 5% (cleanser, cremă, suspensie, loțiune) acționează prin reducerea inflamației (a eritemului, papulelor şi pustulelor);
- retinaldehida (Diroseal®, Ysthéal®) acționează asupra cuperozei, reducând telangiectaziile.
- peroxidul de benzoil (Brevoxyl®), cu acțiune antiinflamatorie şi antimicrobiană, este indicat în rozaceea papulo-pustuloasă. Nu este bine tolerat de pacienții cu pielea sensibilă.

- antibioticele (clindamicină 1%) sunt recomandate pentru acțiunea asupra florei microbiene din pustule;
- retinoizii topici sunt indicați pentru acțiunea asupra țesutului conjunctiv, determinând o „remodelare" cutanată şi efectele antiinflamatorii. Sunt eficienți după o administrare de 4-6 luni, fiind recomandați şi ca tratament de întreținere.
- tacrolimus unguent şi pimecrolimus cremă dau rezultate bune mai ales în dermatita rozaceiformă indusă de corticosteroizii topici;
- masajul facial (dinspre centrul feței spre periferie) pentru drenaj limfatic este util în cazurile cu edem cronic.

Terapia sistemică

- antibioterapia antimicrobiană în cure scurte, urmată de tratament topic cu antibiotice este indicată.

Administrarea în cure prelungite (2-4 luni) a tetraciclinei (250 mg x 2/ zi) acționează asupra leziunilor papulo-pustuloase şi flushing-ului, dar recăderile după întreruperea tratamentului sunt frecvente. Doxiciclina poate fi folosită, toleranța fiind mai bună. Macrolidele, metronidazolul sunt de asemenea utilizate.

- retinoizii sistemici (isotretinoinul) acționează asupra fluxului sanghin din vasele faciale (efect dovedit prin studii cu laser Doppler). Sunt utile doze mici de 10-40 mg/zi de isotretinoin. Efectele teratogenice limitează administrarea.
- alte terapii sistemice: beta blocantele, clonidina, naloxonul, inhibitorii selectivi ai serotoninei, contraceptivele orale etc.

Terapia laser şi fototerapia

Laserul vascular şi IPL-ul (intense pulsed light) pot fi utilizate ca terapie adjuvantă celei topice sau sistemice, ducând la rezoluția mai rapidă şi de durată a leziunilor. Sunt utilizate pentru tratamentul telangiectaziilor, diminuarea sau îndepărtarea eritemului, scăderea numărului papulelor şi pustulelor. Efectele secundare, efecte care sunt tranzitorii (eritem, edem, purpură, bule, discromii, arsuri, rar cicatrici).

Tratamentul modificărilor fimatoase

- isotretinoinul oral poate fi utilizat ca monoterapie în stadiile inițiale.
- chirurgia singură sau asociată cu isotretinoinul poate fi efectivă în stadiile avansate. Ca proceduri chirurgicale se pot utiliza criochirurgia, electrocauterizarea, dermabraziunea, laser-chirurgia etc.

Tratamentul rozaceei oculare

Este instituit întotdeauna de către oftalmolog. Cazurile uşoare de blefarită pot beneficia de tratament topic cu soluții sau creme cu sulfacetamide 10%. Cazurile severe pot beneficia de tratament sistemic cu tetraciclină.

Capitolul XII Alopeciile
Alopeciile necicatriciale

1. Alopecia areata

1.1. Definiție

Alopecia areata (AA) este o manifestare autoimună comun întâlnită, caracterizată prin alopecie necicatricială, în arii rotunjite, a scalpului sau bărbii, care poate atinge întregul scalp (AA totalis) sau întregul corp (AA universalis) de etiologie incomplet elucidată şi tratament adesea dificil, cu rezultate decepționante în formele grave (A. totalis, A. universalis).

1.2. Aspecte clinice

Alopecia Areata (Pelada) (AA), forma comună a bolii, este caracterizată prin zone alopecice neinflamatorii, rotunjite, care se pot extinde şi conflua în placarde cu margini de forme bizare; extensia uneori rapidă, în timp scurt. Plăcile recente pot prezenta eritem discret sau depresiunea uşoară a tegumentului, obişnuit pielea având aspect normal, fiind doar hipotonă. Uneori sunt căzuți numai perii terminali, cu lupa fiind văzuți perii tip vellus. De asemenea, pot fi prezenți puțini peri terminali neafectați, la nivelul plăcilor, cu aspect ondulat al tijei. La marginea plăcilor mari pot fi prezenți peri cu rădăcina imperfect formată, care pot fi extraşi uşor. Într-o placă recentă, poate fi păr „în semn de exclamație”, de 1 cm lungime, cu extremitatea distală închisă la culoare, aspră, iar proximal, tija depigmentată, îngustată şi rădăcina mică, rău formată. Aceşti peri sunt patognomonici dar nu sunt prezenți întotdeauna; nu se văd în nici o altă alopecie şi nici în plăcile vechi de AA; reprezintă răspunsul foliculului în anagen la injuria acută, prin trecerea spre telogen, cu sintetizarea unei keratine imperfecte şi „dumpingul” pigmentului în păr şi teaca externă.

Ocazional sunt descrise parestezii pe zonele afectate, obişnuit căderea părului este asimptomatică, în particular cu absența pruritului.

Alopecia areata ophiasică se prezintă cu plăci de alopecie inițial în regiunea occipitală, cu extensie anterioară, în lungul marginilor zonei păroase a scalpului, încercuind parțial sau total scalpul, occipital şi temporal.

Formele severe ale bolii includ AA totalis, cu alopecia întregului scalp şi AA universalis, cu afectarea pilozității întregii suprafețe a corpului. Alte

forme sunt AA difuză, AA singulară a bărbii şi mustăţii, AA a sprâncenelor şi genelor, sisaipho (căderea părului întregului scalp, cu excepţia zonelor occipito-temporale), AA simulând alopecia de tip masculin, AA reticulară (cu plăci circumscrise de cădere a părului, în toate stadiile de activitate a bolii), AA asociată cu alte dezordini ale părului etc.

Alte atingeri în cadrul bolii sunt acelea ale unghiei, cu aspecte variabile, legate de afectarea unei anumite zone a matricei: afectarea părţii proximale (onychorrhexis, trachyonichie, depresiuni cupuliforme) sau a ambelor părţi, proximală şi distală (subţierea lamei cu hipertrofia compensatorie a rădăcinii unghiei şi hyponichiumului, onicoliză, mai rar, onychomadesis, leuconichie, koilonichie, lunulă roşie, etc.).

Manifestările asociate includ: atopie, dezordini autoimune (tiroidită autoimună, lupus eritematos, sclerodermie, artrită reumatoidă, anemie pernicioasă, pemfigus vulgar, lichen plan, boală celiacă, colită ulcerativă, boală Addison, myasthenia gravis, vitiligo, diabet zaharat juvenil, gastrită atrofică autoimună ş.a.), sindrom Down, cataractă etc.

1.3. Patofiziologie şi factorii etiologici

Vechile ipoteze asupra factorilor declanşatori ai bolii au fost revizuite.

Factorii psihosomatici sunt de mult discutaţi ca factori declanşatori, stresul emoţional fiind asociat cu debutul bolii şi puseele de exacerbare, în studii necontrolate şi controlate, evocatoare. Caracteristicile personalităţii pot modula susceptibilitatea individuală pentru AA. Intervenţia unor tulburări simpatice este incomplet atestată.

Cercetările actuale s-au axat pe evidenţierea eliberării unor neuropeptide de către nervii ataşaţi foliculilor piloşi, care mediază acţiunea stress-ului. Astfel, s-a remarcat creşterea substanţei P în centrul plăcii alopecice, în infiltratul perifolicular şi în bulb (în microscopie confocală) şi scăderea proteinei legate de gena calcitoninei în foliculii afectaţi şi în ser în alopecia areata totalis (AT), enzimele de degradare a acestora (endopeptidază neutră) fiind cu expresie crescută în leziunile active şi cronice.

Factorii infecţioşi au fost reanalizaţi.

Studiile actuale sunt axate pe rolul unor virusuri ca virusul citomegalic (detectat prin PCR în leziuni), retrovirusurile endogene umane etc.

Factorii genetici

Incidenţa familială a bolii a fost semnalată în proporţii diferite (3-42% din cazuri). Alopecia areata totalis şi alopecia areata universalis au un istoric familial în 35% din cazuri.

Studiile la gemeni au arătat o rată de concordanță de 55% la gemeni univitelini. AA congenitală a fost raportată în 2 cazuri.

Asocierea AA cu mai mulți markeri imunogenetici a fost evidențiată de mult timp. Astfel, există o evidență privind rolul genelor complexului imun de histocompatibilitate, asocierea cu alele HLA de clasă I şi clasă II (DR4, DR5, DR 11, DPW4 etc.) fiind remarcată.

S-au raportat de asemenea asocieri semnificative între AA şi determinanții alotipici ai lanțurilor grele ale Ig G (GM) şi lanțurilor uşoare K (KM).

Anumite genotipuri ale citokinelor (IL-1, TNF-α) au fost asociate cu AA.

Grupul de haplotipuri ale IL-1 a fost de mult implicat în patofiziologia bolii. Frecvența crescută a AA în sindromul Down a sugerat posibila intervenție a genei MX1 de pe cromozomul 21q22.3, dar mai recent s-a evidențiat o asociere puternică cu alt locus de pe cromozomul 21q22.3, gena regulatoare a autoimunității (AIRE). Aceste constatări sugerează că rolul grupului IL-1 este predominant în modificarea severității bolii, în timp ce alele MX1 predispun la forma uşoară, în plăci.

S-a raportat asocierea semnificativă între severitatea AA şi alele ale antagonistului receptorului IL-1 (IL-1 RN2). Într-un studiu recent această corelație nu a fost însă făcută în AA, chiar în cazuri familiale.

O genă recent definită din regiunea HLA clasă III, Notch 4 este socotită o genă candidat pentru AA, fiind asociată puternic cu alopecia areata universalis (AU), dar nu cu alt subtip clinic.

În concluzie, mecanismul genetic în AA este poligenic, mai multe gene determinând susceptibilitatea la boală, altele activitatea bolii şi altele fiind direct implicate în procesul patofiziologic.

Factorii endocrini

Perturbările tiroidiene au fost luate de mult în considerație, AA fiind semnalată în cursul mixedemului, dar şi în boala Basedow sau asociată tiroiditei Hashimoto.

Apariția AA în cursul altor endocrinopatii a fost de asemenea remarcată.

Factorii chimici: rolul unor medicamente noi ca interferonul alfa şi ribavirina, folosite în tratamentul melnomului sau hepatitei C a fost recent semnalat, precum şi cel al agenților biologici (etanercept, efalizumab, alephacept, adalimumab) utilizați în cazul pacienților cu poliartrită reumatoidă, forme severe de psoriazis.

Patofiziologia autoimună a alopeciei areata

Datele în favoarea mecanismului imunologic în AA sunt reprezentate de:

- asocierea cu starea de atopie, remarcată în 10% din cazuri, cu debutul uzual în copilărie şi evoluție peste 10 ani; alopecia areata totalis apare la 75% din aceşti pacienți;
- asocierea cu dezordini autoimune ca: tiroidită autoimună, lupus eritematos, sclerodermie, artrită reumatoidă, anemie pernicioasă, pemfigus vulgar, lichen plan, boală celiacă, colita ulcerativă, boala Addison, myasthenia gravis, vitiligo, diabet zaharat juvenil, gastrită atrofică autoimună, ş.a.;
- asocierea cu sindromul Down, de mult semnalată, formele clinice fiind cel mai adesea alopecia areata totalis şi alopecia areata universalis;
- modificările imunologice evidențiate.

AA este socotită o boală autoimună mediată de limfocite T.

Studiile imunohistochimice efectuate la om şi pe modele animale au evidențiat acumularea perifoliculară de celule CD4+ şi CD8+, celule dendritice şi izolat PMN. Intrabulbar sunt prezente celule CD8+ şi celule dendritice şi nu sunt prezente celule CD4+. Moleculele MHC clasă I şi II şi ICAM-1 au expresie crescută pe keratinocitele foliculare şi în papila dermică.

Studiile experimentale pe modele animale diferite au demonstrat că celulele CD4+ şi CD8+ interacționează în producerea căderii părului. Pe modelul DEBR (Dundee experimental bald rat), depleția limfocitelor CD4+ şi CD8+ restaurează recreşterea parțială a părului. Pe modelul la şoarecele C3H / HcJ cu AA, transferul celulelor derivate din sistemul imun la şoarecele neafectat transferă fenotipul bolii. Studiile efectuate la şoarecele imunocompromis SCID (modelul SCID-hu de AA) au evidențiat că limfocitele T din zona alopecică de la pacienți cu AA induc boala când sunt injectate la animal, numai dacă sunt preincubate cu antigene foliculare.

Infiltratul inflamator afectează foliculul pilos prin mecanisme variate:

- eliberarea citokinelor proinflamatorii (IL-1α, IL-β, TNF-α) care determină oprirea prematură a anagenului. Studiile imunohistochimice şi de hibridizare in situ au evidențiat expresia crescută pentru IL-1 β, IL-2, IL-6, IFN-γ, TNFα;
- inducerea apoptozei în keratinocitele foliculului pilos, în teaca epitelială externă şi papila dermică.

Mecanismele apoptotice pot juca un rol major în persistența bolii.

Expresia moleculelor legate de citotoxicitatea celulelor T, incluzând perforina şi ligandul Fas nu este însă crescută pe celulele infiltratului din AA şi

nici pe celulele apoptotice ale papilei dermice, deşi expresia Fas a fost detectată peste tot pe teaca epitelială externă.

1.4. Terapia alopeciei areata:

Obiectivele tratamentului sunt reprezentate de:

- obținerea unei recreşteri cosmetic acceptabilă (> 75%);
- obținerea unui efect terapeutic de durată (>6 luni);
- lipsa efectelor secundare severe.

Terapia imunosupresivă:

- **Corticosteroizii**:

Acțiune:

- inhibă producerea citokinelor proinflamatorii (IL-1, IFN-γ), inhibând răspunsurile imune mediate de celule Th1;
- expresia moleculelor MHC este diminuată ceea ce determină o prezentare scăzută a antigenului.

Modalități de terapie: sistemic, topic, intralezional

Sistemic, corticosteroizii au fost utilizați din 1952.

S-a folosit inițial tratament continuu per os, timp de câteva luni, dozele necesare menținerii recreşterii fiind mari, efectele secundare fiind importante.

Pulseterapia cu metilprednisolon, introdusă din 1975, s-a dovedit cu efecte favorabile în AA în plăci, în studii necontrolate. În alopecia areata totalis şi universalis nu s-a remarcat recreşterea părului.

Topic, corticosteroizii au avut efecte bune în studii controlate cu placebo, dar şi-au dovedit şi ineficiența în altele. Aplicarea sub ocluzie a clobetazolului, unilateral, a determinat recreşterea în 17,8% în AT / AU.

Ineficiența este datorată penetrării insuficiente la nivelul bulbului.

Efectele secundare sunt atrofia, telangiectazii, foliculită.

Intralezional: injectarea de suspensie de cristale de corticosteroizi (triamcinolon acetonid) este utilizată de peste 40 ani. S-au remarcat efecte bune în AA în plăci în studii necontrolate.

Indicațiile rămân cazuri selecționate, cu plăci mici, cronice, nefiind recomandată în formele extensive de boală. Determină o atrofie permanentă.

- **Ciclosporina A**:

Acțiune: este un inhibitor specific al activării limfocitelor CD4+ prin acțiunea pe calcineurină. Efectul secundar hipertrichotic este datorat prelungirii fazei de anagen a ciclului părului.

Modalități de terapie: sistemic, topic

Pe modelul DEBR de AA, administrarea orală a determinat recreşterea părului.

Studiile clinice au evidențiat în administrarea orală a CsA în asociere cu steroizi rezultate favorabile, dar şi lipsa de răspuns în AA severă. În administrarea orală numai a CsA s-au obținut rezultate parțiale.

Tratamentul topic cu CsA a fost cu rezultate bune numai la unii pacienți.

Este necesară monitorizarea pentru efecte secundare: hipertensiune, toxicitate renală, neurologică, hepatică, intoleranță digestivă ş.a.

- **Micofenolatul mofetil**:

  Acțiune: imunosupresivă pe limfocitele T şi B.

  Mod de administrare: oral.

  Studiile clinice în alopecia areata extensivă nu au dovedit eficiență.

- **Macrolidele imunosupresive**

  Tacrolimus

  Acțiune: imunosupresivă prin inhibarea calcineurinei; stimulează creşterea părului în modele animale.

  Mod de administrare: sistemic, topic.

  Studiile clinice sunt în curs de desfăşurare.

  Pimecrolimus

  Acțiune: imunosupresivă, prin inhibarea calcineurinei.

  Modalități de administrare: sistemic, topic.

  Studii clinice: rezultate în folosirea topică în AA, mai ales în alopecia sprâncenelor.

  Nu produce atrofie cutanată.

- **PUVA (fotochimioterapia)**

  Acțiune: imunosupresivă prin mecanisme diferite: dispariția celulelor Langerhans, apoptoza limfocitelor T, cu scăderea producerii de IL-2, IL-1β, IL-10, creşterea IFN-γ.

  Mod de aplicare: 8-metoxipsoralen (8-MOP) oral şi UVA (pe scalp sau pe întregul corp); 8-MOP topic şi UVA pe scalp.

  Rezultate: bune în 37-55% din cazuri, în studii necontrolate; recăderi remarcate în 30-50% din cazuri.

  Efecte secundare: carcinogeneza.

Terapia imunomodulatoare topică

- **Sensibilizantele de contact**

  Acțiune: determină apoptoza limfocitelor perifoliculare; raportul celulelor CD4+/CD8+ devine 1:1; creşte expresia TNF-α, IL-10, TGF-β1; interacțiunea limfocitelor cu celulele dendritice şi keratinocitele foliculare este întreruptă.

Dinitroclorbenzenul (DNCB), primul utilizat, s-a dovedit mutagenic în administrare îndelungată. Compuşii mai noi ca difenilciclo-propenonă (DPCP) şi dibutilesterul acidului squaric (SADBE) nu sunt mutagenice în testul Ames.

Mod de aplicare: topic.

Tratamentul este precedat de sensibilizarea pacientului. Apoi se trece la iniţierea tratamentului şi creşterea concentraţiei substanţei, pentru obţinerea unei reacţii eczematoase uşoare.

Recreşterea părului este vizibilă după 8-12 săptămâni, uneori după 6-8 luni. Durata tratamentului este de 1-2 ani. Rezultatele sunt bune şi în formele severe de boală.

Efectele secundare sunt reprezentate de: leziuni veziculoase sau buloase, diseminarea eczemei, reacţii urticariene sau erythema multiforme-like, tulburări pigmentare. Nu sunt efecte secundare pe termen lung (se discută doar inducerea unui limfom).

Minoxidilul

Acţiune: este vasodilatator periferic; este discutată acţiunea imunomodulatoare (s-a remarcat dispariţia infiltratului perifolicular). In vitro s-a evidenţiat efectul imunosupresiv pe limfocitele T şi celulele epidermice murine.

Mod de aplicare: topic; cu soluţia 5% rezultate mai bune decât cu soluţia 1%.

Reacţiile adverse sunt dermatite de contact alergice, foarte rar hipotensiune, cefalee ş.a. Determinarea nivelului seric a evidenţiat resorbţie nesemnificativă.

Ditranolul

Acţiune: vasodilatatoare, imunomodulatoare pe celulele Langerhans.

Administrare: topică; recomandat şi la copii.

Rezultatele sunt evidente în 2-3 luni de la iniţierea tratamentului, fiind activ şi în AA severă.

Efectele secundare sunt eritemul, pruritul, descuamarea.

Terapii de viitor în AA

- **Inhibiţia extravazării limfocitelor T**: injectarea de anti-CD44 v 10 inhibă inducerea experimentală a AA la şoarecele C3H/Hej; nu sunt studii la om.
- **Inhibiţia TNF-α**: expresia TNF-α a fost crescută după tratamentul cu succes cu DPCP. Datele clinice au relevat lipsa de efect a etanerceptului în AA, iar în timpul tratamentului cu infliximab pentru sindrom Sjögren şi artrită reumatoidă s-a remarcat dezvoltarea AT.
- **Inhibiţia IL-2 sau IFN-γ**: este propusă inhibiţia receptorului IL-2 prin antiCD25 (daclizumab sau basiliximab), dar deocamdată nu sunt studii

clinice. Într-un studiu mic, necontrolat, la copii, cu anti IFN- γ, rezultatele au fost îndoielnice.

- **Inhibiția LFA-1**: s-a constatat o expresie crescută a LFA-1 la nivelul zonei cutanate aferente ganglionilor limfatici la şoarecele cu AA. Blocarea LFA-1 poate fi realizată prin efalizumab.
- **Inhibiția sistemului Fas-FasL** protejează față de acțiunea infiltratului inflamator asupra foliculului pilos.
- **Liposomii** sunt cel mai bun vehicul pentru corticosteroizi topici, tacrolimus, citokine imunosupresive. Folosiți topic ei distribuie proteine, gene şi variate molecule mici.
- **Laserul excimer de 308 nm**, a determinat recreşterea părului > 75%, într-un studiu controlat, în 4 din 5 cazuri cu AA, fiind ineficient însă în AT / AU . Într-un studiu necontrolat, recreşterea părului a fost remarcată în 4 din 8 cazuri.

2. Alopecia androgeno-genetică (AAG)

Alopecia androgenogenetică (AAG) este cea mai comună formă de alopecie necicatricială, fiind întâlnită atât la femei cât şi la bărbați.

În ceea ce priveşte <u>etiopatogenia AAG</u> se discută despre o sensibilitate anormală a părului de pe scalp, genetic determinată, la acțiunea hormonilor androgeni (Hamilton).

În <u>etiologia AAG</u> sunt implicate:

- sindromul ovarelor micropolichistice (SOMPK - în special SOMPK tip II);
- hiperplazia congenitală de suprarenale;
- tratamentele hormonale;
- tumorile de diferite origini (ovariene, suprarenaliene, hipofizare).

AAG idiopatică este pusă pe seama unei hiperandrogenii periferice, cu creşterea nivelului de 5α-reductază şi a numărului sau sensibilității receptorilor pentru androgeni.

<u>Aspecte clinice la femeile cu AAG</u>

- rărire difuză a părului din regiunea mediană, fronto-parietală şi vertex;
- menținerea liniei de implantare frontală;
- fire de păr de aspect normal alternând cu fire de păr scurte, fine şi nepigmentate (duvet);
- în formele severe: zonă de alopecie ovală, cu axul mare antero-posterior, înconjurată de o bandă circulară de păr cu densitate normală;
- rareori: alopecie difuză, alopecie a vertexului sau AAG de tip masculin;

- test de tracțiune pozitiv.

Ludwig clasifică AAG la femeie în uşoară, moderată şi severă.

Aspecte clinice la bărbații cu AAG

- căderea părului în regiunile frontotemporale şi în zona vertexului;
- rămân câteva fire de păr de tip intermediar/duvet ce apoi dispar complet;
- în formele severe: margine de păr dispusă posterior şi lateral, la nivelul scalpului.

Stadiile evolutive ale AAG la bărbat au fost descrise de Hamilton şi Norwood şi sunt în număr de VII:

- stadiul I: desen rotunjit prepubertar al lizierei anterioare a scalpului;
- stadiul II: recul fiziologic al golfurilor (la toți subiecții > 20 ani);
- stadiul III: golfurile ating linia preauriculară;
- stadiul IV: golfurile ating linia auriculară mediană + tonsură occipitală;
- stadiul V: joncțiune aproape formată între reculul frontal şi tonsură;
- stadiul VI + VII: bandă supraauriculară şi occipitală (coroana hipocratică).

Diagnosticul diferențial al AAG se face cu:

- *alopeciile necicatriciale* (efluvium telogen, alopecia senilă şi carența estrogenică, pelada cronică, alopecia imaginară etc.);
- *alopeciile cicatriciale* (alopecia de tracțiune, lichenul plan folicular şi alopecia frontală fibrozantă, unele foliculite degenerative etc.).

Tratamentul medicamentos al AAG feminine

- *tratament sistemic antiandrogenic* cu acțiune la nivel de receptor nuclear (estro-progestative - etinil estradiol, gestoden, norgestimat, desogestrel -, acetat de ciproteron, spironolactonă, cimetidină, flutamid, acesta din urmă fără rezultate în AAG).

- *scheme terapeutice recomandate:*
  - Diane 35® – 1 cp/zi, din prima zi a ciclului menstrual, 21 zile/lună, 6-12 luni asociat cu Androcur® – 1 cp (50mg/zi), din prima zi până în a 20-a zi a ciclului menstrual, 6 luni;
  - Diane 35® – în monoterapie, 6 luni.

Tratamentul medicamentos al AAG masculine

- tratament sistemic cu inhibitori de 5α-reductază (finasterid 1mg/zi, 3-6 luni – Propecia®).

La ambele sexe se poate administra *minoxidil pe cale generală* (vasodilatator utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale grave), dar cu mare prudență la femei din cauza apariției hipertricozei şi implicit a prejudiciului estetic important indus de aceasta.

Tratamentul topic convențional (medicamentos) în AAG poate recurge la minoxidil 2% (Alopexy®, Regaine®, Hairgrow®), 11α-hidroxiprogesteron (antiandrogen sintetic), finasterid.

Tratamentul dermatocosmetic în AAG ocupă un rol important în conducerea terapiei. El trebuie aplicat corect, în conformitate cu indicațiile medicului dermatolog şi constă din:

- soluții capilare (Chronostim®, Dercos®- Aminexil 1,5%);
- şampoane împotriva căderii părului (Anaphase®, Dercos®), şampon pentru păr gras şi uz frecvent (Argéal®) sau şampon şi balsam - sistem nutrireparator (Dercos®).

Tratamentul chirurgical al AAG propune mai multe metode: *miniautografe*, *lambou de transpoziție*, *reducție tonsurală*. În cazurile refractare la terapie, cu complianță scăzută din partea pacientului sau cu impact psihologic major se poate recurge şi la *tehnici de camuflaj (păr artificial)*.

3. Alte alopecii necicatriciale

Alte alopecii necicatriciale temporare pot fi difuze sau localizate.

Alopeciile difuze acute includ: effluvium telogen acut reacțional, alopeciile medicamentoase (antimitotice, interferoni, retinoizi, metale grele ş.a.), alopeciile toxice (thalium, arsenic, acid boric, cloropen, vegetale care conțin citostatice), alopecia postradioterapie (când nu se depăşeşte doza de 60 gray), altele (maladii infecțioase, colagenoze, limfoame, vasculite sistemice, anemie acută, carență acută etc.).

Alopeciile difuze cronice sunt alopecia androgeno-genetică şi alopeciile nonandrogeno-genetice.

Alopeciile nonandrogeno-genetice includ: effluvium telogen cronic de etiologie necunoscută (individualizat de către Whiting), alopecii

medicamentoase, carenţiale, din maladii sistemice, din insuficienţă renală, hepatică, distiroidii ş.a.

Alopeciile necicatriciale localizate cuprind manifestări ca: alopecia congenitală triunghiulară a tâmplei, alopecia de tracţiune, sindromul perilor caduci, alopecia din sifilis etc.

Alopeciile cicatriceale

Alopeciile cicatriceale constituie un grup heterogen de dezordini caracterizate prin distrucţie permanentă a foliculilor piloşi şi căderea lor ireversibilă. Distrucţia foliculară poate fi rezultatul unei boli primitive foliculocentrice sau poate fi secundară acţiunii unor anomalii interne sau unor factori ambientali. Ele interesează 7,3% din totalul afecţiunilor foliculare, fiind ceva mai frecvente la sexul feminin. (Whitin).

Alopeciile cicatriceale primitive afectează, după Tan, 3,2% din totalul pacienţilor evaluaţi pentru dezordini ale părului. Etiopatogenia acestora este încă neclară, dar modificările histopatologice relevă că în majoritatea cazurilor zona iniţial afectată este porţiunea superioară a foliculului pilos care adăposteşte celulele stem. Localizarea sau concentrarea procesului inflamator la această arie infundibuloistmică poate fi cauzată de o varietate de factori ca: expunerea la radiaţiile UV (lupus eritematos cronic discoid), anumite medicamente (lichen planopilaris), infecţii bacteriene (foliculita decalvantă). Procesul inflamator fie obstrucţionează, fie întrerupe permanent funcţionarea unor factori critici care promovează reconstituirea foliculului de către celulele stem, consecinţa fiind alopecia definitivă. Inflamaţia anulează, de asemenea, capacitatea de restaurare a glandelor sebacee şi a epidermului, ceea ce explică atrofia epitelială şi dispariţia glandelor sebacee în câteva tipuri de alopecii cicatriceale.

Clasificarea alopeciilor cicatriceale primitive are la bază predominenţa unui anume tip de infiltrat inflamator celular. Astfel, există alopecii cicatriceale primitive limfocitare, neutrofilice şi mixte. Alopeciile cicatriceale primitive limfocitare sunt mai frecvente (raportul alopecii cicatriceale limfocitare:alopecii cicatriceale neutrofilice = 4:1) şi afectează obişnuit femeile de vârstă medie. Cele neutrofilice sunt dezordini mai frecvente la bărbaţii de vârstă medie.

Alopeciile cicatriceale limfocitare includ alopeciile din: lupus eritematos cronic discoid, lichen planopilar (clasic, alopecia fibrozantă frontală, sindromul Graham-Little), pseudopelada Brocq clasică, alopecia cicatriceală centrală centrifugă, alopecia mucinosa, keratosis follicularis spinulosa decalvans.

Alopeciile cicatriceale neutrofilice sunt reprezentate de alopeciile din: foliculita decalvantă, celulita/foliculita disecantă (perifolliculitis capitis descendens et suttodiens).

Alopeciile cicatriceale mixte includ alopeciile din: acneea cheloidiană a cefei, acneea necrotică, dermatoza erozivă pustuloasă.

Variatele subtipuri de alopecii cicatriceale primitive prezintă trăsături histopatologice superpozabile în anumite faze evolutive. Ele se pot diferenția prin evaluarea trăsăturilor țesutului elastic evidențiabile prin colorație Vehoeff-Van Gieson, modalitatea de formare a cicatricii şi de remodelare a dermului adventiceal după distrucția foliculului prezentând particularități corelate cu boala.

Alopeciile cicatriceale secundare pot fi consecința unor defecte de dezvoltare (aplasia cutis, boala Darier, nevul epidermic, incontinentia pigmenti, keratosis pilaris atrophicans, porokeratoza Mibelli, epidermoliza buloasă, displazia fibroasă poliostatică, etc.), consecința acțiunii unor factori fizici (traume mecanice, arsuri termice şi electrice, radiodermite), consecința unor infecții (fungice-kerion celsi, favus; herpes zoster, lupus vulgar tuberculos, sifilis, leishmaniază, foliculita piogenică) sau a unor neoplazii maligne primitive (carcinom bazocelular, carcinom scuamocelular, limfoame) sau secundare (metastaze cutanate).

Tratamentul

Indiferent de cauză, alopeciile cicatriceale sunt condiții devastatoare, ce afectează respectul față de sine, intercomunicarea socială şi relațiile sociale ale pacientului.

Tratamentul precoce (corticosteroizi potenți topici şi/sau antibiotice, retinoizi) poate avea efect morbistatic. În cazurile severe transplantul de păr autolog postablație cicatriceală asistată de laser ER-YAG este singura modalitate terapeutică eficientă.

Capitolul XIII Genodermatozele prin tulburări ale keratinizării

1. Ihtiozele

1.1. Definiție

Ihtiozele reprezintă un grup heterogen de manifestări descuamative cutanate, de origine genetică sau câştigate.

Din **ihtiozele ereditare** unele sunt frecvente (ihtioza vulgară, ihtioza recesivă legată de X), iar altele rare: ihtioza lamelară autosomal recesivă sau dominantă, eritrodermia ihtioziformă congenitală nonbuloasă şi buloasă (Brocq), ihtioza hystrix (Curth-Mackelin), ihtioza buloasă Siemens, Foetus arlequin, Bébé collodion. Unele sindroame (Refsum, Sjögren-Larsson, Netherton Rud, Happle, CHILD, KID etc) asociază ihtioza altor atingeri.

Ihtiozele câştigate pot fi: paraneoplazice, apărute în cursul unor infecții (tuberculoză, lepră, sifilis), în relație cu un deficit vitaminic (A, B_6, acid nicotinic), de origine medicamentoasă (butirofenonă, cimetidină, isoniazidă, retinoizi, ş.a.), în contextul unor manifestări ca hipotiroidia, sindromul Down, dializa de lungă durată, pielea senilă ş.a.

1.2. Ihtioze ereditare

Ihtioza vulgară

Patofiziologie: transmiterea este autosomal dominantă, debutul fiind devreme în copilărie (uzual între 3 şi 12 luni de viață). este datorată unei sinteze scăzute sau deficitare a profilagrinei sau filagrinei, cu formare perturbată a granulelor de keratohialină şi întârzierea disocierii desmosomilor (hiperkeratoză de retenție).

Clinică: Sunt grade variabile de uscăciune cutanată (xerodermie) şi descuamație predominent pe părțile de extensie ale membrelor, mai puțin pe trunchi, față (lateral), scalp, scuamele sunt albicioase, ca nişte solzi. Pliurile (axilare, inghinale, ale coatelor, poplitee) nu sunt atinse, mucoasele sunt neafectate. Palmele şi tălpile nu sunt atinse, prezentând doar accentuarea pliurilor. Frecvent se asociază keratoză pilară (pe umeri, brațe, fese, coapse). Alte asocieri sunt: dermatită atopică, hiperaminoacidurie, rar deficit intelectual, malformații ale ochilor, urechilor, dinților, modificări ale electroencefalogramei. Afecțiunea se accentuează iarna. După pubertate descuamația diminuă.

Investigații de laborator: histologic (MO) se constată hiperkeratoză (de retenție), reducerea sau absența stratului granulos. În ME se remarcă anomalii ale keratohialinei. Filagrina este nedetectabilă în epidermul atins. ARNm al profilagrinei este instabil în keratinocite.

Diagnostic diferențial: xeroza, ihtioza recesivă legată de X, ihtioza câştigată etc.

Tratament topic cu preparate keratolitice cu uree, acid salicilic, magnezia usta, acid retinoic; emoliente cu uree, alfahidroxiacizi etc. sau sistemic cu retinoizii (numai în formele severe). Balneoterapia este indicată.

Ihtioza recesivă legată de X

Patofiziologie: transmiterea este recesivă, legată de cromosomul X, la sexul masculin, prin mamele heterozigote. Frecvența este de 1/6000 în populația masculină. Este datorată unui deficit de steroid-sulfatază (aril sulfatază C), ceea ce determină o lipsă de hidroliză a sulfatului de colesterol extracelular (din cimentul extracelular), cu aderența keratinocitelor şi hiperkeratoză de retenție.

Clinică: debutul este în primele 6 luni de viață, cu agravare până la pubertate, devenind apoi staționară. Scuamele sunt în plăci mari, poligonale, galben-brune sau gri, cu spații largi de culoarea pielii. Pliurile de flexie sunt atinse, keratoza pilară este absentă, palmele şi tălpile sunt neatinse. Este remarcată afectarea intensă a scalpului, urechilor, gâtului, la tânăr. Alte manifestări sunt: opacifierea corneei, criptorhidie, complicații la naştere (deficiență de sulfatază placentară), ectopie testiculară.

Investigații paraclinice: histologic se remarcă hiperkeratoză şi hipergranuloză. Electroforeza lipoproteinelor serice remarcă beta şi prebeta lipoproteinele cu migrare mai rapidă. Sulfatul de colesterol este crescut în ser, membrana eritrocitelor, keratină. Activitatea steroid-sulfatazei în keratinocite, fibroblaste, leucocite, amniocite este scăzută.

Diagnostic diferențial: ihtioza vulgară.

Tratament topic - preparate cu uree, colesterol (10%), calcipotriol etc. şi sistemic cu Acitretin (în cazuri severe).

Ihtioza lamelară autosomal recesivă

Patofiziologie: transmiterea este autosomal recesivă, frecvența fiind 1/100.000. Este datorată absenței sau diminuării activității transglutaminazei-1 keratinocitare, ceea ce face ca anvelopa celulei cornoase să fie subțiată, cu depozite de cristale solubile în ochiuri (ME).

Clinică: boala evoluează de la naştere, cu atingerea întregii suprafețe cutanate, fără tendința la remisiune. Scuamele sunt mari, patrulatere, gri-brune, libere pe margine şi aderente în centru, groase în formele severe. Sunt atingeri importante ale feței, o hiperkeratoză moderată a palmelor şi tălpilor, o aparență crateriformă a foliculilor. Eritemul este discret. Se asociază ectropion sever.

Histologie: stratul cornos îngroşat.

Diagnostic diferențial: ihtioza lamelară autosomală dominantă.

Tratament topic - preparate cu uree, alfahidroxiacizi, calcipotriol, tazaroten, emoleinte variate şi sistemic cu acid 13 cis-retinoic, acitretin, cu ameliorări evidente; efectele secundare împiedică folosirea îndelungată.

Ihtioza lamelară autosomal dominantă

Patofiziologie: transmiterea este autosomală dominantă, mecanismul fiind similar cu acela din forma autosomală recesivă.

Clinică: tabloul clinic este similar cu acela din forma autosomală recesivă. Este o formă severă foarte rară.

Tratament: preparate topice cu uree, acitretin sistemic.

Eritrodermia ihtioziformă congenitală nonbuloasă

Patofiziologie: transmiterea este autosomal recesivă, fiind o anomalie a transglutaminazei 1 keratinocitare, anvelopa celulei cornoase fiind subțiată, cu depozite reticulate de cristale solubile în ME.

Clinică: este o formă severă rară (frecvența 1/100.000). Prezintă o descuamație fină albicioasă pe față, trunchi, scalp şi scuame în plăci mai mari pe picioare. Pliurile, palmele şi tălpile sunt atinse. Eritemul este prezent, variabil. Se asociază alopecie cicatricială, onicodistrofie, ectropion, malformații cardiace, întârzierea creşterii. Debutul la naştere poate fi cu aspect de „bébé collodion", cu ameliorare în 10-14 zile.

Tratament: topic cu uree, emoliente şi sistemic cu acitretin, evoluția fiind variabilă.

Eritrodermia ihtioziformă congenitală buloasă (Hiperkeratoza epidermolitică)

Patofiziologie: transmiterea este autosomal dominantă. Sunt mutații ale genelor keratinei 1 sau 10, cu anomalii citoscheletale în keratinocitele suprabazale.

Clinică: debutul este în primele zile de viață cu bule şi decolări întinse epidermice. Apar apoi scuame groase, verucoase, gri-brune, pe suprafața eritematoasă. Pliurile, palmele şi tălpile sunt atinse. Bulele apar pe zonele de presiune. Suprainfecția microbiană determină un miros fetid.

Histologie: vacuolizare intracelulară a celulelor din stratul spinos şi granulos, granule de keratohialină grosiere, hiperkeratoză compactă.

Tratament: topice cu acid retinoic, eventual Acitretin.

Ihtioza hystrix este transmisă autosomal dominant. Se caracterizează prin hiperkeratoză „în țepi de arici".

Ihtioza buloasă Siemens este asemănătoare eritrodermiei ihtioziforme congenitale buloase, dar mai puțin severă. Eritemul este absent la naştere.

Foetus arlequin (keratom malign) este o manifestare severă recesivă.

Patofiziologie: sunt perturbări ale metabolismului keratinei şi lipidelor.

Clinică: prezintă o hiperkeratoză gigantă, în plăci groase, ca un blindaj. Se remarcă ectropion al ochilor, gurii, organelor genitale, malformații ale scheletului şi viscerelor. Moartea poate surveni în utero sau imediat după naştere. Sunt supraviețuiri de durată sub tratament agresiv.

Bebé collodion nou născutul prezintă un sac gălbui, traversat de peri lanugo, care se elimină după 10-14 zile. Aspectul este întâlnit în ihtioze diverse, dar şi ca manifestare singulară.

2. Keratodermiile palmo-plantare

Keratodermiile palmo-plantare sunt un grup heterogen de dezordini ale keratinizării, ereditare sau câştigate, cu atingeri ale palmelor şi / sau plantelor.

Keratodermiile palmo-plantare ereditare în sens strict pot fi difuze limitate, difuze extensive şi circumscrise. În sens larg, keratodermia palmo-plantară ereditară poate fi una din atingerile altor manifestări ca ihtiozele autosomale recesive, eritrokeratodermiile, epidermoliza buloasă, maladia Darier, pitiriazisul rubra pilaris, hipoplazia dermică în arii, tilozisul.

Keratodermiile palmo-plantare difuze ereditare, fără manifestări asociate includ:

Keratodermia palmo-plantară epidermolitică Vörner – Thost – Unna

Patofiziologie: este produsă prin mutație autosomal dominantă a genei keratinei 9 exprimată numai la nivelul palmelor şi tălpilor.

Clinică: apare din prima lună de viață, fiind evidentă la 2 ani. Se caracterizează printr-o hiperkeratoză groasă difuză a palmelor şi plantelor delimitată printr-un chenar eritematos (eritemul dispare după mai mulți ani). Nu se întinde pe suprafețele de extensie. Pot apare leziuni keratozice aberante pe dosul mâinilor şi picioarelor, la coate şi genunchi. Se asociază o hiperhidroză marcată, unghii îngroşate.

Tratament: îndepărtarea mecanică a hiperkeratozei, aplicarea de topice grase, calcipotriol topic. Retinoizii sistemic nu sunt indicați.

Keratodermia palmo-plantară difuză extensivă Greither (transgrediens et progrediens)

Patofiziologie: transmiterea este autosomal dominantă.

Clinică: debutul este în primii 10 ani de viață. Hiperkeratoza se extinde pe dosul mâinilor şi picioarelor (transgrediens), iar marginea este violacee. Se asociază leziuni keratozice la coate şi genunchi, în regiunea tendonului Achile, hiperhidroză. Evoluția este cu accentuarea până la pubertate, apoi staționară şi ameliorarea în decada a 5-a de viață.

Tratament: similar cu acela din forma Thost-Uuna.

Mal de Meleda (keratosis estremitatum hereditaria transgrediens et progrediens)

Patofiziologie: transmiterea este autosomal recesivă, fiind întâlnită în insula adriatică Meleda.

Clinică: debutul este devreme în copilărie. Se caracterizează prin hiperkeratoză difuză groasă, cu margine eritematoasă. Poate determina contractură în flexie, benzi de constricție înconjurând degetele şi amputație spontană. Sunt leziuni la coate şi genunchi, eritem perioral şi hiperkeratoză. Se

asociază frecvent hiperhidroză cu macerare şi miros rânced, modificări unghiale (koilonichie, hiperkeratoză subunghială, îngroşarea unghiilor), brahidatilie.

Tratament: topice keratolitice.

Keratodermia palmoplantară cu periodontopatie (sindrom Papillon-Lefévre)

Patofiziologie: transmiterea este autosomal recesivă.

Clinică: apare în primii ani de viață. Hiperkeratoza palmo-plantară este transgredientă. Se asociază periodontopatie cu liza alveolelor dentare şi căderea dinților temporari şi definitivi. Se asociază leziuni eritemato-scuamoase la coate, genunchi, pe dosul articulațiilor interfalangiene, hiperhidroză cu miros neplăcut, susceptibilitate crescută la infecții (dezordini ale funcției PMN-urilor).

Tratament: otpice keratolitice; acitretinul întârzie pierderea definitivă a dinților.

Alte forme difuze de keratodermie palmo-plantară fără asocieri: forma Gamborg Nielsen, Keratodermia acrală.

Keratodermii palmo-plantare difuze asociate cu alte manifestări: forma mutilans Vohwinkel; asociată cu un carcinom de esofag (Howel-Evans); asociată cu sclerodactilie (sindrom Huriez); asociată cu surditate; forma mutilantă cu plăci keratozice periorificiale (sindrom Olmsted).

Keratodermii palmo-plantare circumscrise: keratosis palmoplantaris numularis, pahionichia congenitală, forma punctată Brocq-Mantoux ş.a.

3. Keratoza pilară

3.1. Definiție: Keratoza pilară (KP) este cel mai comun tip de keratoză foliculară, constituind o dezordine benignă a keratinizării porțiunii osteoinfundibulare a foliculului pilos.

3.2. Epidemiologie şi etiopatogenie

Dezordine posibil familială cu transmitere autosomal dominantă, a cărei cauză este neelucidată, keratoza pilară afectează persoane de altfel sănătoase, având o incidență ceva mai mare la sexul feminin. Afectează 50-80% din adolescenți şi 42% din populația generală.

Condiția este considerată o anomalie a adeziunii intercorneocitare care împiedică descuamarea normală perifoliculară. Ea poate fi agravată de malnutriție, scorbut, hipovitaminoza A şi B2 (frinodermie), hipotiroidism, hiperandrogenism, hipercorticism, diabet zaharat, obezitate, insuficiență renală. Asocierea frecventă cu ichtioza vulgară autosomal dominantă a dus la concluzia că keratoza pilară ar fi un fenotip al acestei genodermatoze. S-a mai raportat asocierea keratozei pilare cu sindromul Noonan, cu sindromul Down şi cu koilonichia ereditară. Studiile genetice în cazul asocierii variantei atrofice a keratozei pilare (ulerythema ophryogenes) cu monosomia parțială a cromosomului 18 au conchis că genele reglatoare ale keratinizării foliculare se află în aria 18p şi că deficitul de laminină α1 ar putea explica direct sau

indirect anomaliile acesteia. S-au mai făcut corelații între debutul şi agravarea keratozei pilare şi modificările hormonale din timpul sarcinii.

3.3. Manifestări clinice

Expresia clinică este sugestivă pentru diagnostic: erupție stabilă, monomorfă de papule keratozice foliculare, cu diametrul de 1-2 mm, ocazional pruriginoase sau asimptomatice ce interesează predilect fețele de extensie şi laterale ale membrelor, fesele şi, într-o mai mică măsură fața, trunchiul şi foarte rar sunt generalizate. Dopurile cornoase ce conferă aspectul de "piele de gâscă" şi determină textura rugoasă a acesteia nu pot fi exprimate şi nu impietează asupra creşterii părului. Debutul survine în peste jumătate din cazuri în prima decadă de viață.

Sunt descrise două variante clinice:

- Keratosis pilaris alba – cu incidența cea mai mare şi manifestă prin papule mici alb-cenuşii cu componentă inflamatorie neglijabilă;
- Keratosis pilaris rubra – mai frecventă la sexul feminin, în care papulele sunt eritematoase datorită prezenței unei reacții inflamatorii care se exacerbează în sezonul hibernal.

Evoluția este variabilă. Astfel, în peste 1/3 din cazuri poate surveni o ameliorare semnificativă în adolescența târzie, la aproximativ 40% din cazuri leziunile sunt stabile, iar la 20% dintre pacienți keratoza pilară se agravează în timp.

Complicațiile sunt rare: hipo sau hiperpigmentări postinflamatorii sau discretă atrofie.

3.4. Investigații paraclinice

Examenul histopatologic evidențiază hiperkeratoză, prezența chisturilor cornoase epidermice, foliculi piloşi hiperkeratozici, precum şi un infiltrat limfoplasmocitar perivascular şi în jurul foliculilor piloşi.

3.5. Diagnosticul diferențial presupune distingerea KP de:

- KP atrophicans, Pitiriazis rubra pilaris, Lichen spinulosus, Lichen nitidus, Frinodermie, Boala Kyrle, Foliculitele bacteriene, fungice, Infundibulofoliculita recurentă şi diseminată (la rasa neagră).

3.6. Tratament

Tratamentul este simptomatic, doar topic şi se adaptează severității leziunilor cutanate. În formele clinice uşoare se recomandă evitarea atmosferei uscate, a băilor fierbinți şi utilizarea emolientelor şi, eventual, a preparatelor cu α-hidroxi acizi care, pe lângă efectul hidratant diminuează adeziunea corneocitelor. În formele clinice moderate şi severe, în afara măsurilor de mai sus se recomandă substanțe keratolitice (exemplu: acid salicilic 2-3% în cremă cu uree 20%) sau retinoizi (tretinoin).

Keratoza pilară inflamatorie beneficiază de tratament topic cu corticosteroizi cu potență medie într-o bază emolientă aplicați bicotidian timp de 7 zile şi urmați de keratolitice ca tratament de întreținere.

Capitolul XIV Manifestările cutanate ale insuficienței venoase cronice

1.1. Definiție

IVC se defineşte ca o perturbare a returului sângelui la nivelul sistemului venos profund, a sistemului venos superficial dar şi a venelor comunicante (perforante). Din momentul instalării, IVC persistă toată viața, motiv pentru care este considerată astăzi, la fel ca şi insuficiența cardiacă „o boală pentru toată viața". (Brânzeu)

De studiul IVC se ocupă flebologia, care este o specialitate de sine stătătoare doar în unele țări dezvoltate. În țara noastră sau în alte țări unde nu este recunoscută ca atare, flebologia reprezintă o disciplină de frontieră, de ea ocupându-se dermatologi, internişti, chirurgi, ortopezi, ginecologi, balneologi, fizioterapeuți.

1.2. Epidemiologie

IVC este o afecțiune cu incidență în continuă creştere, prevalența bolii în Europa variind între 25 şi 50% . Debutul IVC este insidios, situându-se adesea în jurul vârstei de 20 de ani.

Rezultatele studiului național multicentric S. E. P. I. A. (Studiu Epidemiologic asupra Prevalenței Insufucienței venoase cronice în Ambulator) din 2005 au demonstrat că incidența IVC în România este de 32% şi că astfel se profilează o nouă problemă de sănătate publică.

1.3. Etiologie

Etiopatogenia IVC este complexă, adesea intricată, fiind incriminați atât factori vasculari, cât şi factori generali.

Factori vasculari ai IVC

- Sindromul postflebitic (sechelele flebitelor profunde) reprezintă cea mai frecventă etiologie a IVC (aproximativ ¾ din cazuri). Flebita profundă este o boală a societății moderne care trece neobservată în 30% din cazuri dar care va produce, după aproximativ 10 ani, ulcer varicos. Principalele circumstanțe în care apar flebite profunde sunt: fracturi de femur (75%), fracturi de gambă (40%), intervenții chirurgicale

laborioase, postpartum, postabortum, după traumatisme grave, imobilizare prelungită la pat, contracepție orală etc.

- Varicele hidrostatice au o frecvență în populația generală de 20-30%.
  Posibilități evolutive ale varicelor:
  - 25-30% din varicele neglijate generează dermatită de stază, iar în 1-2% din cazuri determină ulcer cronic venos;
  - în 33% din cazuri apare o decompensare funcțională minoră;
  - 34% dintre varicoşi nu dezvoltă complicații locale în cursul vieții.

  Varicele apar în decadele II-III de viață şi decompensează după 20-30 de ani de evoluție, când determină apariția IVC prin 3 mecanisme:
  - insuficiența valvelor ostiale ale venelor safene;
  - insuficiența valvelor sistemului venos periferic;
  - insuficiența venelor perforante.
- Sindromul de compresiune pe venele profunde

  IVC poate să apară şi prin comprimarea venelor membrelor la nivelul micului bazin sau în partea inferioară a abdomenului (sindromul Cockett, tumori uterine, ovariene, osoase sau ganglionare, cicatrici postoperatorii sau röentgenterapia).
- Displaziile congenitale ale sistemului venos

  Sunt rare şi determină 2-3% din cazurile de IVC prin variate malformații venoase:
  - sindromul Klippel - Trenaunay;
  - absența congenitală a valvulelor venoase;
  - fistula congenitală arterio-venoasă;
  - angiomatozele venoase.

  Factori generali ai IVC

Sunt reprezentați de aşa-numiții factori de risc ce anulează funcția de pompă a muşchilor membrelor inferioare îngreunând returul venos şi provocând în timp IVC.

Cei mai importanți astfel de factori sunt: aparate gipsate (pentru fracturi diverse ale membrelor inferioare), artrite şi artroze anchilozante ale genunchiului, şoldului sau piciorului, maladii atrofiante ale muşchilor, deficite motorii din variate boli neurologice, malformații ale oaselor piciorului etc.

1.4. Fiziopatologie IVC

Drenajul venos la nivelul membrelor inferioare depinde de intervenția sinergică a următorilor factori: contracția musculaturii membrelor inferioare, contracția peretelui venelor superficiale, gradientul presiunii capilare şi

aspirația toracică. Când musculatura se contractă, sângele din venele profunde este împins spre inimă, împotriva gravitației, refluxul fiind împiedicat de valvulele semilunare. Când apare relaxarea musculară, pe baza gradientului de presiune sângele trece din venele superficiale în cele profunde, prin intermediul venelor comunicante. Dacă valvulele din sistemul venos profund sunt incompetente, sângele stagnează la acest nivel, dând naştere la hipertensiune venoasă atât în sistemul profund, cât şi în cel superficial, unde sângele este pompat în timpul mişcărilor prin venele comunicante.

Secundar apare o dilatare a patului capilar cu extravazarea plasmei şi flebedem.

Fibrinogenul ajuns în spațiul pericapilar se dispune sub forma unui manşon de fibrină ce împiedică difuzia O_2 şi a substanțelor nutritive conducând la tulburări trofice tisulare. Aceste tulburări sunt amplificate de modificările din microcirculație (microtromboze cu anoxie secundară).

Creşterea permeabilității vasculare favorizează şi extravazarea hematiilor, ce vor fi degradate eliberând hemosiderina, principalul element incriminat în apariția dermatitei pigmentare şi purpurice.

Plasma şi proteinele sale, ce nu pot fi drenate de sistemul limfatic declanşează o reacție inflamatorie şi apoi o scleroză tisulară, având ca expresie clinică dermohipodermita sclerodermiformă.

Creşterea rezistenței periferice va conduce la deschiderea şunturilor arterio-venoase, cu scurtcircuitarea circulației capilare, având drept consecință instalarea atât a microangiopatiei limfatice (rărirea numărului de capilare limfatice ce prezintă o permeabilitate crescută), cât şi a microangiopatiei venoase (capilare sinuoase, prezente în număr redus).

1.5. Factorii favorizanți ai IVC

- genetici (70-80% din varicele hidrostatice) prin absența congenitală sau displazii ale valvulelor semilunare şi/sau „proastă stofă venoasă”, ce afectează peretele venelor;
- afectarea pompei musculare (obezitate, sedentarism, artrite, paralizii etc.);
- ortostatism static prelungit;
- sarcina, anticoncepționalele;
- distrugerea valvulelor semilunare în urma unor tromboflebite profunde etc.

1.6. Manifestările clinice

Flebedemul

Flebedemul apare precoce, uneori în jurul vârstei de 20 de ani. Inițial pacienții descriu o senzație de „picioare grele", urmată de un edem perimaleolar alb, neinflamator, asimetric, ce se rezoarbe noaptea. Ulterior edemul se permanentizează, accentuându-se la căldură şi ortostatism prelungit.

Varicele hidrostatice

Venele din sistemul venos superficial sunt dilatate, sinuoase, evidente la suprafața tegumentului.

Dermatita purpurică şi pigmentară (dermită ocră)

Pe gambe apar leziuni purpurice care se transformă în macule maro-cărămizii, ce confluează în timp, dând naştere la plăci şi placarde întinse. Hematiile ajunse perivascular sunt degradate, iar hemosiderina este fagocitată de către macrofage.

Dermo-epidermita eczematiformă (eczema de stază)

Leziunile clinice sunt identice cu cele ale oricărei eczeme, cu toate fazele sale evolutive, fiind localizate frecvent în treimea inferioară a gambelor. De regulă coexistă cu ulcerul venos sau varicele hidrostatice, apărând ca urmare a stazei venoase, dar şi a sensibilizării la germenii microbieni sau ca reacție alergică la terapia topică aplicată.

Dermo-hipodermita sclerodermiformă (dermohipodermita flebopatică sau varicoasă)

Apare tardiv în evoluția IVC, consecința flebedemului repetat. Apare mai frecvent la femei, după o tromboflebită profundă, evoluând adesea în 3 faze:

- acută, în care, la nivelul gambelor se instalează plăci inflamatorii subcutanate, infiltrative, acoperite de tegument eritematos;
- subacută, cu infiltrație hipodermică dureroasă, acoperită cel mai frecvent de tegument hiperpigmentat;
- cronică, în care tegumentul este sclerozat, aderent la planurile profunde (aponevroză), retractil, ca urmare a unui proces cronic inflamator, cu fibroză secundară; gamba capătă aspectul de „sticlă de şampanie inversată).

Ulcerul venos

Reprezintă o ulcerație de profunzime variabilă, dermo-hipodermică, de mărimi diferite, frecvent localizată în jurul maleolei interne, dureroase, fără tendință la vindecare spontană. Forma este rotund-ovalară sau, dimpotrivă, neregulată, marginile sunt infiltrate. Fundul ulcerației poate fi murdar, acoperit

de detritusuri necrotice sau de țesut de granulație. Ulcerele vechi au fundul scleros, palid, aton. Cel mai frecvent ulcerul venos este acompaniat şi de alte manifestări cutanate ale IVC: dermoepidermită eczematiformă, flebedem etc.

Tromboflebita varicoasă

Constituie o inflamație a cordoanelor varicoase ce devin dure, indurate, foarte dureroase şi intens eritematoase (în special atunci când asociază fenomene de periflebită). În aproximativ 15% din cazuri tromboflebita varicoasă superficială este însoțită de tromboflebită profundă.

1.7. Complicații

- Suprainfecția bacteriană a ulcerelor venoase apare frecvent în ulcerele venoase vechi, care se acoperă de un depozit purulent, fiind punctul de plecare pentru celulita şi limfangita periulceroase.
- Dermita de contact alergică este declanşată de terapia topică a ulcerelor venoase sau a celorlalte manifestări ale IVC.
- Transformare malignă a ulcerelor venoase cronice se suspectează atunci când marginile ulcerului venos devin reliefate, infiltrate şi dure iar baza este hiperplazică.
- Ulcerele profunde, cu evoluție cronică pot conduce la remanieri osoase de tipul osteoperiostitei plastice.

1.8. Diagnosticul pozitiv al IVC

Există mai multe clasificări ale IVC ceea ce reflectă absența unei definiții clare a acestei boli.

Clasificarea CEAP (Classification of chronic venous insufficiency, Angiology 2001) este cea mai elaborată şi mai modernă clasificare, luând în discuție următoarele criterii:

- C = Clinical Signs (C0-C6);
- E = Etiologic classification (congenitală, primitivă, secundară);
- A = Anatomic distribution (superficiale, profunde sau perforante, izolate sau combinate);
- P = Pathophysiological dysfunction (reflux sau obstrucție/izolate sau combinate).

Clasificarea CEAP / C (după semnele clinice de boală) împarte IVC în 6 stadii:

- C0 = absența semnelor vizibile sau palpabile de boală venoasă;
- C1 = telangiectazii sau vene reticulare;

- C2 = vene varicoase;
- C3 = edem;
- C4 = modificări cutanate atribuibile bolii venoase (pigmentație, eczemă, lipodermatoscleroză etc);
- C5 = modificări identice + ulcere epitelizate;
- C6 = modificări identice + ulcere active.

1.9. Investigații paraclinice în IVC:

Diagnosticul de IVC poate fi pus de către dermatolog prin anamneză şi un examen clinic minuțios (inclusiv probe clinice). Pentru chirurg însă, în vederea intervenției chirurgicale asupra sistemului venos sunt necesare probe paraclinice care să precizeze traiectele venoase afectate ca şi întinderea leziunilor.

Ecografia venoasă (metoda Doppler)

Este cea mai utilizată metodă de explorare venoasă modernă, ce permite evidențierea următoarelor aspecte:

- aprecierea circulației venoase la nivelul membrelor inferioare;
- depistarea şi localizarea trombozelor venoase, ca şi monitorizarea evoluției acestora;
- evidențierea incontinenței valvelor ostiale ale celor 2 vene safene ca şi a venelor perforante insuficiente;
- identificarea cu precizie a fistulelor arterio-venoase.

Deoarece examenul Doppler are limitele sale în explorarea sistemului venos al membrelor inferioare au fost puse la punct noi metode de explorare ultrasonografică: eco-Doppler pulsatil, eco-Doppler în culori şi ecografia bidimensională.

Flebografia:

Această metodă constă în injectarea i.v. a unei substanțe radioopace care să evidențieze lumenul venos şi necesită dotare specială şi multă experiență din parte medicului care o realizează.

Din cele peste 50 de metode flebografice, cel mai frecvent sunt utilizate următoarele:

- flebografia ascendentă (Dos Santos);
- flebografia intraosoasă (Dasman);
- flebografia retrogradă sau descendentă (Luke);
- flebografia combinată (Langeron);
- flebografia indirectă (arterioflebografia).

Termografia cutanată;

Pletismografia cu ocluzie venoasă;
Flebomanometria;
Fluoscopia;
Oximetria venoasă;
Testul cu fibrinogen marcat (testul Kakkar);
Angioscintigrafia secvențială *(*cu albumină marcată cu Technetiu^{99});
Reografia periferică;
Venografia prin IRM;
Tomografia computerizată;
Investigaţii ce furnizează indirect informaţii despre circulaţia venoasă: limfografia izotopică, proba la Patent Blau Violet, arteriografia, radiografia gambelor ş.a.

Existența unui număr aşa de mare de explorări paraclinice se explică prin faptul că nici una nu este perfectă şi nici uşor de pus în practică.

Totuşi cele mai utilizate metode sunt: eco-Doppler (în varianta simplă, Duplex sau Triplex) şi flebografia, pe care le-am prezentat mai pe larg.

Totodată se cercetează şi factorii cauzali posibil implicați: obezitatea, arteriopatia periferică, insuficiența cardiacă, diabetul zaharat etc.

1.10. Diagnosticul diferențial

Ulcerul venos trebuie diferențiat de alte ulcerații ale membrelor inferioare:

- ulcerul arterial: ateroscleroză, boala Buerger, arterită cu celule gigante, poliarterită nodoasă etc.
- ulcerațiile secundare bolilor vaselor mici: diabet zaharat, lupus eritematos sistemic, poliartrită reumatoidă, vasculare alergice etc.
- ulcere hematologice: crioglobulinemie, sicklemie, boala complexelor imune, talasemie, drepanocitoză, disglobulinemie, policitemie.
- ulcere neurologice: diabet zaharat, lepră, sifilis terțiar, siringomielie, neuropatie periferică.
- ulcerații infecțioase: ulcer tropical, tuberculoză, micoze cutanate profunde.
- ulcerele din sindromul Klinefelter sau prin deficit de prolidază, dipeptidază.
- tumori ulcerate: carcinom scuamocelular, melanom malign, boală Kaposi, carcinom bazocelular.
- ulcerații posttraumatice, în contextul unei patomimii sau iatrogene.
- pyoderma gangrenosum.

1.11. Tratamentul IVC

Principii terapeutice

Tratamentul IVC este unul paleativ, simptomatic şi nu curativ. Iată de ce intervenția competentă şi promptă a medicului joacă un rol crucial, la fel ca şi o bună comunicare cu pacientul care trebuie să-şi cunoască şi să-şi înțeleagă boala.

Există astăzi date în literatură care demonstrează faptul că aplicarea noilor metode terapeutice ale IVC conduc la o diminuare de 7 ori a cheltuielilor pentru închiderea ulcerelor venoase şi a frecvenței recidivelor de ~ 4-5 ori.

Mai mult chiar, tratamentele actuale şi recurgerea la mijloacele de prevenție a IVC, deşi nu rezolvă definitiv boala pot asigura pacienților o activitate foarte apropiată de normal şi o spațiere a internărilor la 3-4 ani interval.

Totuşi, un studiu realizat de Christiansen pe un lot format din 394 de ulcere cronice arată că eficiența actuală a tratamentului ulcerelor de gambă este moderată (14% după 2 luni şi 34% după 24 de luni) şi dificilă, justificând cercetările pentru punerea la punct a noi terapii care să aibe cel puțin 2 obiective: primul ar fi reprezentat de tratamentul cât mai eficient al IVC şi blocarea sau măcar încetinirea evoluției spre stadii severe şi al doilea ar consta în închiderea cât mai rapidă şi de mai lungă durată a ulcerelor.

Screening-ul şi tratamentul preventiv şi precoce al IVC sunt esențiale, reprezentând metode eficiente de combatere a bolii venoase.

Modificarea condițiilor de viață

- regim alimentar adaptat tarelor de fond ale IVC: scăderea în greutate, scăderea hiperlipidemiei, echilibrarea diabetului etc.;
- oprirea fumatului în special în ulcerele mixte, arteriale şi venoase;
- activitate fizică adaptată şi moderată, cu evitarea microtraumatismelor: plimbarea şi înotul vor fi preferate sporturilor mai violente;
- evitarea ortostatismului prelungit.

Tratamentul propriu-zis al IVC şi al ulcerului venos este complex (fizic, local, sistemic şi chirurgical), permițând o ameliorare semnificativă a performanțelor hemodinamice şi prevenirea recidivelor.

Tratamentul fizic

Ridicarea membrului inferior afectat cel puțin 3 ore zilnic facilitează drenajul venos, reduce edemul şi creşte oxigenarea zonei afectate;

Contenția elastică sau tratamentul compresiv se detaşează astăzi ca „mijlocul terapeutic de neînlocuit în IVC" (Kluken).

Această „metodă vedetă”, datând din antichitate, descrisă de Hipocrate şi folosită şi de romani şi arabi a avut momentele ei de decădere, fiind abandonată de nenumărate ori, cu ocazia punerii la punct a unui nou mijloc de combatere a stazei venoase. De fiecare dată însă s-a revenit la ea, deoarece, aşa cum sublinia şi Bourde: „poate că nu există în toată patologia umană un capitol unde cu mijloace atât de simple să se obțină rezultate aşa de valoroase”.

Efectele contenției elastice asupra circulației venoase pot fi sistematizate astfel:

- intensificarea circulației venoase dar şi limfatice (creşterea debitului venos de 5-7 ori);
- diminuarea stazei venoase în venel de calibru mic (creşterea nivelului de oxigenare al țesuturilor);
- scăderea edemului şi absorbția proteinelor extravazate prin favorizarea rezorbției în microcirculație ca urmare a creşterii presiunii tisulare;
- prevenirea instalării flebitei şi a leziunilor cutanate ale IVC;
- aplicată pre- şi postoperator, amplifică eficiența scleroterapiei şi a tratamentului chirurgical al varicelor.

Deşi contenția elastică reuşeşte să reducă staza venoasă într-o manieră comparabilă cu cea obținută prin ridicarea gambelor la 45º, metoda este încă subestimată de o anumită parte a cadrelor medicale, fiind incorect prescrisă sau aplicată.

Date statistice din literatură arată că 50% dntre bolnavii cu varice nu obțin rezultatele terapeutice aşteptate deoarece aplică incorect contenția elastică.

Pentru a fi eficientă contenția elastică trebuie să fie:

- adaptată cazului (mai puternică la supraponderali şi obezi);
- corespunzătoare stadiului IVC;
- selectivă (să se exercite mai puțină presiune asupra zonelor dureroase);
- concentrică (presiunea exercitată să fie aceeaşi pe toată circumferința gambei).

Contenția elastică acționează nu numai la nivelul venelor, ci şi pe artere (putând agrava ischemia la pacienții cu arterită!), vase limfatice (reducând edemul şi favorizând circulația de întoarcere) şi chiar la nivelul țesuturilor (provocând absorbția edemului şi împiedicând organizarea fibroasă a acestuia).

Metodele de contenție elastică externă sunt:

- ciorapii elastici;
- feşile elastice;
- reductorul de edeme;
- cizma Unna (colul de zinc).

Ciorapii elastici reprezintă cea mai utilizată metodă de contenție elastică folosită în special de femei, dar şi de bărbați.

Sunt uşor de aplicat (dimineața, înainte de a coborî din pat, cu picioarele uşor ridicate pentru golirea sistemului venos superficial şi a varicelor) şi foarte eleganți, comparabili ca şi calitate estetică cu cei opaci.

În țările civilizate sunt folosiți de 71% dintre pacienții cu IVC, fiind eficienți doar atâta timp cât sunt folosiți (practic toată viața). Încetarea utilizării lor conduce la reinstalarea stazei venoase şi a IVC evolutive. Iată de ce este foarte important să se realizeze ciorapi elastici performanți, acceptabili din punct de vedere estetic, care să crească complianța pacienților față de purtarea lor zilnică.

Prescrierea de către medic a ciorapilor elastici ține cont de criterii ce variază de la o țară la alta, dar care pot fi sistematizate astfel:

- după <u>intensitatea contenției realizate</u> pentru combaterea stazei venoase:
  - forța I (compresie uşoară – 15-25mmHg);
  - forța II (compresie mijlocie – 30-45mmHg);
  - forța III (compresie forte – 45-65mmHg);
  - forța IV (compresie extraforte – 70-100mmHg).
- după <u>lungimea ciorapilor</u>:
  - ciorapi scurți („bas jarret"): până la genunchi, sunt foarte bine toleraţi şi sunt cel mai frecvent utilizați;
  - ciorapi lungi („bas cuisse"): până la ½ coapsă sau până sus;
  - ciorapi ce cuprind şi pelvisul („pelvibas");
  - ciorapi ce cuprind şi abdomenul („gravibas).
- după <u>grosimea gambelor</u>:
  - ciorapi pentru gambe subțiri (circumferință de 25 cm);
  - ciorapi pentru gambe de grosime medie (circumferință de 38 cm);
  - ciorapi pentru gambe groase (circumferință de peste 64 cm).

Când unui bolnav cu IVC i se prescrie un ciorap de contenție elastică, pe rețetă medicul trebuie să precizeze clar faptul că ciorapii nu se vor purta până când se rup, ci maximum 6 luni (deoarece se „lărgesc") şi se vor marca caracteristicile legate de culoare, grad de contenție (în mmHg), mărime

(circumferinţa gambei în cm), înălţime (până sub genunchi, până la coapsă sau cu chilot) şi lungime (în funcţie de înălţimea pacientului: S, M, L, XL).

Principalul inconvenient al ciorapilor de contenţie elastică îl reprezintă alegerea măsurii, motiv pentru care mai nou se preferă ciorapii confecţionaţi la comandă, adaptaţi perfect necesităţilor pacienţilor. Cei mai indicaţi sunt ciorapii cu contenţie elastică maximă la nivelul gleznei şi care scade progresiv în 1/3 superioară a gambei.

Bandajele elastice standardizate (ce dezvoltă o presiune de 40mmHg la nivelul gleznei) se aplică peste ulcerul venos pansat, de la picior spre genunchi.

Fizioterapia constă în exerciţii fizice de ridicare a membrelor inferioare, masaj blând ascendent şi ultrasunete la nivelul tegumentului periulceros afectat. Reeducarea mersului şi în special mobilizarea articulaţiei tibio-tarsiene sunt necesare pentru golirea pompei venoase a moletului şi a bolţii plantare.

Tratamentul sistemic al IVC

Medicaţia flebotonică (Tarosin®, Venuroton®, Troxevazin®, Detralex®, Cyclo3Fort®)

Flebotonicele constituie tratamentul de elecţie preventiv şi curativ al IVC, acţionând în special asupra flebedemului, dar şi asupra acuzelor subiective de tipul senzaţia de „gambe grele", dureroase, cu crampe diurne şi nocturne şi parestezii. Ele previn apariţia dermatitei pigmentare şi purpurice şi a lipodermatosclerozei şi grăbesc vindecarea ulcerului venos.

Aceste medicamente (peste 100 la număr disponibile la ora actuală) cresc tonusul venos şi capilar, favorizând circulaţia în segmentul venulo-capilar. Ele combat edemul, staza venoasă şi consecinţele ei asupra ţesuturilor.

Flebotonicele au efecte fleboconstrictoare şi se deosebesc de medicamentele ce acţionează asupra permeabilităţii capilare şi a edemului (numite capilarotrofice). Medicamentele actuale, performante reunesc ambele proprietăţi descrise mai sus. Ele nu pot face varicele să dispară şi nici nu pot să conducă singure la vindecarea ulcerelor de gambă sau a altor modificări cutanate induse de IVC. Este unanim însă admis astăzi faptul că flebotonicele sunt recomandate în toate stadiile de IVC, singure sau în asociere cu alte mijloace terapeutice.

Durata tratamentului cu flebotonice variază în funcţie de stadiul IVC a pacientului şi de acuzele acestuia. În general, datorită inerţiei sau „indiferenţei" farmacologice o cură durează 21-45 de zile, urmată de o pauză de 1-3 luni. În

ulcerul varicos cura se poate prelungi peste 2 luni, până la cicatrizare. Dacă simptomele reapar se repetă cura.

Clasificarea flebotonicelor (Bucur Gh.)

- Extracte purificate din plante:
  - Rutin;
  - Heptoflavone;
  - Escină, esculină sau esculatină;
  - Extract de Hamamelis virginia;
  - Extract de Ruscus aculeatus;
  - Extract de Ginko biloba;
  - Viburnină;
  - Asiaticozid, acid aziatic şi acid madecasique;
  - Anticianozidă;
  - Hidrastină;
  - Diosmină;
  - Catechine;
  - Cumarine şi excumarine;
  - Buphenine;
  - Proantocianodoli.
- Substanţe semisintetice:
  - Venoruton;
  - Dihidroergotamină.
- Produse obținute prin prelucrarea unor extracte minerale:
  - Diosmină micronizată.
- Produse de sinteză cu efecte flebotonice:
  - Dobesilat de calciu;
  - Etamsylat;
  - Etilbenzofuran;
  - Glucofuranozid.

Medicația flebotonică poate fi prescrisă pe cale generală (orală) sau topică, fiind înglobată în creme, unguente sau geluri. Ele constituie o terapie simptomatică, acționând mai ales asupra acuzelor subiective ale pacienților (crampe musculare, parestezii, durere, senzație de gambe grele, sindromul gambelor neliniştite), dar şi asupra edemului. Există date în literatură care susțin capacitatea acestei medicații de a preveni apariția şi evoluția IVC dacă este administrată precoce şi corect.

Ca toate tratamentele cronice zilnice, chiar şi sub formă de cure întretăiate de pauze, aceste medicamente nu dau rezultatele scontate datorită faptului că pacienții le abandonează prematur.

Totuşi flavonoizii constituie astăzi o achiziţie importantă în tratamentul IVC. Detralex® conţine 500mg/cp de fracţie flavonoidică micronizată (450 mg de diosmină şi 50 mg hesperidină), acţionând astfel ca un protector vascular şi un venotonic; reduce tendinţa la distensie venoasă şi staza venoasă, iar la nivelul microcirculaţiei scade permeabilitatea vasculară şi creşte rezistenţa capilară. Se administrează 2 cp/zi, timp de 2 luni.

Capilaroprotectoare (de ex.: Difrarel® 100).

Tratamentul de prevenire a trombozelor venoase

Heparine cu greutate moleculară joasă (risc hemoragic neglijabil, NU necesită monitorizarea timpilor de coagulare):

- heparină i.m./p.o – sulodexid (Vessel Due F®);
- heparină s.c. – enoxaparină (Clexane®), nadroparină (Fraxiparine®) etc.

Antibioterapia orală

Nu se administrează decât în ulcerele venoase suprainfectate şi în celulitele şi limfangitele periulceroase, ca şi în tromboflebite. Antibioticul se administrează în cure scurte conform antibiogramei.

Pentoxifilina are acţiune fibrinolitică, creşte deformabilitatea hematiilor, inhibă agregarea plachetară şi scade vâscozitatea sângelui.

Antiagregante plachetare

- aspirină (300mg/zi) este eficientă deoarece blochează ciclooxigenaza plachetară şi diminuă factorii inflamatori ce intervin în coagularea sângelui;
- dipiridamol (300-400mg/zi).

Stanazol este un steroid anabolic ce previne apariţia ulceraţiilor din lipodermatoscleroză.

Sulfatul de Zinc stimulează cicatrizarea ulcerului de gambă.

Diureticele combat edemuldin insuficienţa cardiacă.

Analgezicele se pot utiliza în ulcerele hiperalgice.

Antihistaminicele se administrează pentru tratamentul eczemei varicoase.

Tratamentul local în IVC

Eczema varicoasă (de stază) se tratează diferenţiat în funcţie de etiologie (microbiană sau de contact) şi în raport cu stadiul de evoluţie: comprese cu soluţii antiseptice, dermatocorticoizi combinaţi sau nu cu antibiotice topice. În eczema de contact se recurge la evicţiunea topicului alergizant.

Dermatita purpurică şi pigmentară şi lipodermatoscleroza

- ester al acidului polisulfuric cu mucopolizaharide 300mg/25.000 UI (Hirudoid® gel şi cremă);
- troxerutin (Venoton® sau Troxevazin® 2% gel, Venoruton® 4% gel);
- heparină 30.000/50.000 UI (Hepathrombin® gel/unguent), sau 100.000 UI (Lioton® gel).

În plus, în lipodermatoscleroză, pe lângă antibioterapia generală şi contenție elastică se pot administra dermatocorticoizi.

Ulcerul de gambă

Obiective:

- diminuarea simptomatologiei subiective (durere, impotență funcțională relativă a membrului afectat, parestezii);
- corectarea stazei venoase de fond (a IVC);
- tratamentul complicațiilor ulcerului venos de gambă (suprainfecția bacteriană);
- închiderea ulcerațiilor;
- prevenirea recidivelor.

Tratamentul local al ulcerului de gambă se realizează în trei faze:

- faza de debridare;
- faza de burjonare (granulare);
- faza de epitelizare şi cicatrizare.

Faza de debridare urmăreşte înlăturarea detritusurilor celulare şi a crustelor de la suprafața ulcerului prin:

- toaletă locală riguroasă cu apă şi săpun;
- debridare medicamentoasă autolitică cu enzime proteolitice (Iruxol Mono®), cu pudre absorbante (Debrisan®) sau cu hidrogeluri (GoTac Hydrogel®, Hydrosorb®, Syspur-derm®) ce pot fi lăsate pe loc 48-72 de ore, în funcție de zemuirea ulcerației şi de prezența sau nu a suprainfecției bacteriene;
- asanarea focarului infecțios (acolo unde este cazul);
- debridare chirurgicală: excizia sfacelurilor cu bisturiul sau chiureta, uneori sub anestezie locală (EMLA® cremă).

Faza de burjonare

Pentru stimularea granulării se recurge la 3 tipuri de preparate:

- pansamentele grase, evitând utilizarea substanțelor sensibilizante (de ex.: Grassolind® neutral, Atrauman®, balsamul de Peru);

- pansamentele hidrocoloide (Duoderm®, Confeel®, Hydrosorb®, Hydrosorb® comfort, Hydrocoll®, Comprigel®, Gotha-DERM® foam/thin) înlocuiesc astăzi tratamentele clasice deoarece acționează ca o membrană semipermeabilă ce favorizează burjonarea prin menținerea unei umidități şi a unei concentrații de oxigen optime, împiedicând suprainfecția bacteriană; sunt uşor de aplicat putând fi lăsate pe ulcer până la 5 zile;
- pansamentele cu alginat de calciu – efect hemostatic;
- soluție şi pomezi de nitrat de Ag 1%, dextran, sulfat de Cu 1%, sulfat de Mg 50% etc.

Faza de epitelizare şi cicatrizare:

- revitalizarea marginilor ulcerului, prin chiuretarea marginilor lor pentru a favoriza migrarea celulelor epiteliale;
- pastă de hematii (Actovegin® cremă 5%);
- pansamente hidrocoloide;
- pomezi cicatrizante ce conțin clorofilă sau antibiotice, vitamine, talc, oxid de zinc ± insulină şi/sau heparină;
- dexpanthenol (Bepanthen® cremă, Panthenol® spray) ce se transformă în acid pantotenic cu rol în regenerarea tegumentului;
- hialuronatul de zinc 0,2% (Curiosin®): acidul hialuronic stimulează proliferarea celulară şi ameliorează microcirculația locală, în timp ce zincul are acțiune antiseptică şi antiinflamatorie.

Pentru ulcerele suprainfectate se recurge la aplicarea topică de comprese cu soluții antiseptice (acid boric 3%, cloramină 1-5%, permanganat de potasiu 1/10.000) sau antibiotice locale (gentamicină 0,08%, neomicină 3%, cloramfenicol 2-3%, eritromicină 2%, acid fusidic, mupirocin, polimixină B, etc.).

Tratamentul chirurgical

- cura chirurgicală a varicelor: ligatura venelor comunicante sau profunde, flebectomii, stripping sau scleroterapie;
- excizia şi sutura ulcerului, fără grefe;
- grefarea ulcerelor venoase mari cu piele totală, cu piele liberă despicată „în pastilă" sau „în plasă", asociată cu „vitalizarea" marginilor atone ale ulcerului şi chiuretarea fundului ulcerației.

Alte tratamente ale ulcerului de gambă

- ultrasunete, laserterapia, autohemoterapia cu rezultate discutabile.

Capitolul XV Afecțiunile mucoasei orale, semimucoasei şi mucoasei buzelor

Afecțiuni proprii ale buzelor

1. Cheilitele

Constituie cea mai frecventă patologie a buzelor şi sunt definite ca inflamații acute sau cronice ale acestora.

Forme clinice:

1.1. Cheilitele actinice

Sunt inflamații labiale determinate de expunerea la radiațiile solare. Clinico-evolutiv se disting:

- **Cheilitele actinice acute:** survin după expunerea brutală, intensă la soare vara sau iarna şi interesează preponderent buza inferioară mai puțin fotoprotejată; se manifestă prin edem, congestie, eventual vezicule şi eroziuni dureroase cu cruste.
- **Cheilitele actinice cronice:** interesează mai frecvent sexul masculin cu fototip I şi II de piele, cu vârste peste 50 ani şi expunere profesională cronică la radiațiile solare şi intemperii; evoluează ca o cheilită recurentă sau insidios, progresiv de la aspect uscat, descuamativ, fisurar ameliorat în cursul iernii, până la aspect keratozic marcat, fisurar, sângerând, cu important disconfort la mobilizarea buzei, iar într-un stadiu tardiv spre keratoză în plăci ce delimitează fisuri profunde sau ulcerații trenante. Acest ultim stadiu constituie cheilita abrazivă Anzilotti şi Manganotti şi corespunde unui carcinom scuamocelular in situ care poate progresa spre carcinom invaziv, mai ales când se adaugă factori de risc precum fumatul, tartrul dentar, parodontopatiile, ocluzia dentară defectuoasă.

Mai rar cheilita actinică cronică se poate prezenta ca o leucoplazie. Semnele clinice care sugerează tranziția spre un carcinom scuamocelular sunt: prezența ulcerațiilor trenante, aspectul nodular al leziunilor, ştergerea interliniului vermilion-piele şi atrofia.

Tratamentul cheilitelor actinice include, în scopul ameliorării simptomatologiei, fotoprotecția, hidratarea şi utilizarea retinoizilor topici (tretinoin). Tratamentul curativ presupune în cazul cheilitelor actinice

cronice distrucția sau îndepărtarea epiteliului afectat. Se pot utiliza în acest scop: aplicații de 5 fluorouracil cremă 5% sau soluție 1% în propilenglicol, criochirurgia (azot lichid sub formă de spray), terapie preferată pentru ariile focale de cheilită actinică, peeling-ul chimic (acid tricloracetic 50%), electrocauterizarea sub anestezie locală, excizia chirurgicală (vermilionectomia excizională sau laser-asistată). În scop profilactic se pot utiliza balsamuri cu ecrane solare sau soluții/geluri fotoprotectoare cu acid paraaminobenzoic.

1.2. Cheilita leucoplazică tabagică

Este o condiție ce interesează versantul posterior, suprafața semimucoasă a buzei inferioare şi comisurile orale, mai frecventă la sexul masculin. Clinic se manifestă printr-o placă albă inelastică, datorată acțiunii chimice a produşilor de combustie ai tabacului şi acțiunii calorice combustionale. Această leucokeratoză este agravată de ingestia de alcool, condimente şi de igiena buco-dentară deficitară şi are potențial de malignizare la 25% din cazuri.

Tratamentul constă în aplicații topice de substanțe citotoxice şi antiproliferative (5 fluorouracil, tretinoin), peeling chimic, excizie chirurgicală.

1.3. Cheilita circumscrisă termală a buzei inferioare

Este consecința temperaturii ridicate prin arderea țigării până la capăt, manifestându-se clinic printr-o placă keratozică de aspect cornos sau verucos, rotund-ovalară, cu diametrul de 1-2 centimetri, de culoare gălbuie în porțiunea externă şi albă leucoplaziformă prin macerare în porțiunea intraorală. Tratamentul constă în metode distructive chimice, electrocauterizare sau excizie chirurgicală.

1.4. Cheilita keratozică a lucrătorilor din topitorii de metale, a sticlarilor, sudorilor şi fochiştilor

Este urmarea acțiunii radiațiilor calorice, a radiațiilor infraroşii ce survine la bărbați tineri. Se manifestă prin arii focale de leucokeratoză şi beneficiază de tratament cu emoliente, retinoizi topici, dermocorticosteroizi.

1.5. Cheilita postradioterapică

Este consecința radiațiilor ionizante utilizate ca metodă terapeutică pentru carcinomul scuamocelular de buză. Îmbracă aspect de inflamație labială cronică însoțită fie de formațiuni keratozice sau

verucoase, fie de plăci leucoplazice sau leziuni eroziv-ulcerative. Transformarea malignă poate surveni după o perioadă de evoluție de 3-25 ani.

Tratamentul, adaptat stadiului evolutiv, constă în aplicarea topică de retinoizi, 5 fluorouracil, criochirurgie sau vermilionectomie.

1.6. Cheilita descuamativă ("descuamația persistentă a buzelor Brocq")

Este mai frecventă la sexul feminin, la vârsta adolescenței şi se manifestă clinic prin scuamo-cruste albicioase ce se detaşează de la periferie şi acoperă o semimucoasă roşie fisurată. Etiologia este necunoscută, dar terenul favorizant este cel anxios, inhibat, fobic, emotiv. Beneficiază de tratament local cu emoliente şi dermocorticoizi.

1.7. Cheilita angulară (perleche)

Semnifică inflamația comisurilor orale de etiologie bacteriană (streptococ, stafilococ) sau levurică (Candida albicans). Factorii favorizanți sunt reprezentați de: factori mecanici (proteze neadecvate), hipersalivație, deficiențe nutriționale (riboflavină, fier, proteine), diabet zaharat. Se manifestă clinic prin eritem, edem, fisuri sau eroziuni şi cruste ce interesează versantul tegumentar al comisurii orale. Se poate extinde la restul buzei determinând cheilită sau macrocheilită. Prezența depozitelor albe în fundul comisurii şi a unui discret guleraş epidermic de descuamație sugerează etiologia levurică.

"Pseudocheilita angulară a vârstnicilor" este consecința hiperlaxității pielii obrazului, cu reducerea consecutivă a dimensiunilor verticale a spațiului intermaxilar şi apariția de riduri adânci ce pleacă de la comisuri şi prin care se scurge salivă.

Tratamentul vizează:

- factorii de teren locali:
  - igienizarea protezelor prin păstrarea lor în cursul nopții în soluție de hipoclorit (efect fungicid);
  - înlocuirea protezelor neadecvate;
  - tratamentul chirurgical de restaurare a anatomiei comisurale normale.
- corectarea deficiențelor nutriționale;
- eradicarea factorilor infecțioşi (tratamentul antifungic cu miconazol cremă şi gel oral, nistatin sau amfotericină B – cremă şi unguent, fluconazol per os la imunodeficienți; tratament bacteriostatic cu acid fucidic unguent/cremă, baneocin unguent).

1.8. Cheilitele glandulare

Sunt consecința inflamației glandelor salivare heterotope din grosimea buzei inferioare. Există 3 forme clinice care constituie totodată 3 etape evolutive:

- cheilita glandulară simplă ce apare în copilărie şi se manifestă prin orificii punctiforme la nivelul interliniului semimucoasă buză inferioară – versant mucos (prin inflamarea porțiunii terminale a canalului excretor glandular), eventual pe fondul unei macrocheilite;
- cheilita glandulară supurată superficială care survine datorită hiperplaziei glandulare şi suprainfecției bacteriene cu apariția de cruste gălbui groase, aderente care lasă după îndepărtare eroziuni roşii, sângerânde;
- cheilita glandulară supurată profundă – formă severă şi cronică agravată de suprainfecția cu *Stafilococ auriu* şi de igiena orală deficitară; are aspect clinic de macrocheilită dureroasă cu cruste galbene sau hematice ce acoperă orificii salivare dilatate prin care, la presiune, se exprimă puroi. În grosimea buzei se palpează mici noduli inflamatori dureroşi (abcese submucoase).

Terapeutic, formele de debut beneficiază de corticosteroizi topici, iar cele supurate – de topice cu antibiotice, antibioterapie sistemică, eventual vermilionectomie.

1.9. Macrocheilitele

Sunt dezordini cronice manifestate printr-o creştere a volumului labial. Din punct de vedere etiopatogenic pot fi congenitale (prin limfangiom difuz sau hiperplazia glandelor accesorii) şi dobândite. Cele dobândite sunt reprezentate de:

- macrocheilita adenomatoasă (prin hiperplazia inflamatorie a glandelor salivare heterotope de la nivelul buzei inferioare);
- macrocheilita edematoasă cu debut în copilărie sau adolescență la nivelul buzei superioare şi cu evoluție spre fibroedem;
- macrocheilita inflamatorie determinată de infecții repetate ale buzei superioare cu piococi sau secundară focarelor infecțioase gingivale, dentare, narinare soldate cu limfedem labial;
- macrocheilita granulomatoasă Miescher manifestată prin edem al buzei superioare cu evoluție episodică ducând la tumefierea permanentă a buzei („buză de tapir”), survenită în context morbid sistemic (sarcoidoză, maladie Crohn) sau favorizate de herpesul recidivant, focarele infecțioase buco-dentare latente sau

candidoza orală cronică. Substratul histologic este constituit de prezența unor granuloame giganto-epitelioide. Din punct de vedere terapeutic şi-au dovedit eficiența:

- corticoterapia intralezională (triamcinolon);
- cheiloplastia asociată corticoterapiei intralezionale;
- corticoterapia sistemică – inconstant;
- clofazimina, metronidazolul, penicilina à la longue, eritromicina, sulfasalazina sau ketotifenul – ocazional.

1.10. Sindromul Melkersson-Rosenthal

Asociază macrocheilită Mischer, limbă plicaturată şi paralizie facială periferică. Debutează obişnuit în adolescență sau la tineri cu febră, macrocheilită şi adenopatie regională. În evoluție macrocheilita se permanentizează şi se instalează un edem palpebral, al nasului şi frunții. În afara aspectului plicaturat al limbii mai pot fi prezente: macroglosia, glosita migratorie benignă, hipertrofia gingivală. Paralizia facială periferică poate fi uni- sau bilaterală şi mai pot fi interesați nervii cranieni V şi VIII. Din tabloul clinic al bolii mai pot face parte: blefarospasmul, sialoreea, hipersudorația localizată şi migrena.

Alternativele terapeutice includ corticosteroizi intralezional, AINS, tetraciclinele, clofazimin, methotrexat, tacrolimus, infliximab. Tratamentul chirurgical constă în cheiloplastie asociată corticoterapiei intralezionale şi tetraciclină per os.

2. Eczema de buză

Clinico-evolutiv se disting:

- <u>eczema acută</u> care se manifestă prin eritem, edem, eventual vezicule ce se deschid rapid, lăsând eroziuni care se acoperă de cruste gălbui.
- <u>eczema cronică</u> care se manifestă prin aspect îngroşat, fisurat al vermionului cu scuamo-cruste pe fond eritematos.

Cel mai adesea eczema buzei survine prin sensibilizare de contact la:

- ruj (prin eozină, rodamină, carmin, lanolină, parfumuri),
- creion contur,
- topice medicamentoase,
- alimente (tomate, vinuri, citrice),
- piesele metalice ale instrumentelor muzicale de suflat,
- guma de mestecat,

- pasta de dinți,
- apa de gură,
- materialul periuțelor de dinți, port-țigaretului sau pipei.

O formă particulară de eczemă a buzelor este “lip-lick” eczema care este urmarea acțiunii enzimelor proteolitice salivare asupra epiteliului labial, cu alterarea funcției de barieră protectoare a semimucoasei labiale şi favorizarea acțiunii directe a substanțelor iritante şi sensibilizante. Clinic se manifestă prin aspect descuamativ, fisurar al semimucoasei labiale.

Cheilitele eczematoase beneficiază de tratament cu antihistaminice şi corticosteroizi topici. Evicția alergenului incriminat este obligatorie după detectarea acestuia prin patch-teste.

Glositele

Sunt afecțiuni inflamatorii acute sau cronice ale limbii, care pot surveni izolat sau ca marker al unor maladii complexe sau al unor deficiențe nutriționale.

- **Glosita piloasă**

Entitate benignă, prin hiperplazia papilelor filiforme, care se manifestă clinic printr-un aspect alb pe porțiunea anterioară a feței dorsale a limbii la persoane aparent sănătoase fumătoare, cu respirație orală, cu igienă orală deficitară sau la persoanele febrile. Tratamentul include dietă cu fibre, periajul limbii, evitarea fumatului şi corecția respirației orale.

- **Limba neagră piloasă**

Este o condiție manifestată printr-o limbă brun-negricioasă, pseudopăroasă pe 2/3 anterioare ale feței dorsale. Papilele filiforme sunt elongate, colorația rezultând din activitatea bacteriilor cromogene retenționate între papilele keratozice. Inconstant sunt prezente semne funcționale: pervertiri ale gustului, halenă. Factorii etiologici posibili sunt: fumatul, igiena orală deficitară, consumul de antiacide pe bază de bismut sau antibioterapia cu spectru larg cauzatoare de dismicrobism, sau utilizarea de ape de gură oxidante. Tratamentul constă în periaj al limbii cu apă oxigenată 1-2%, consumul de alimente abrazive, evitarea fumatului şi corecția dismicrobismului.

- **Limba fisurată**

Constituie un aspect lingual, cel mai adesea descoperit incidental. Se prezintă cu un şanț central scurt sau lung, profund, pe fața dorsală şi multiple şanțuri laterale neregulate pornind de la acesta sau situate pe marginile linguale. Zonele profunde ale şanțurilor pot fi depapilate, favorizând supracolonizarea bacteriană şi inflamația. Fisurile

sunt asimptomatice în afara procesului inflamator. Limba fisurată se poate asocia sindromului Down, sindromului Sjogren, psoriazisului pustulos, psoriazisului vulgar, sindromului Melkersson-Rosenthal. Obişnuit nu necesită tratament, dar periajul lingual şi anestezicele locale constituie măsuri care ameliorează simptomele legate de inflamație.

- **Varicele sublinguale**

Sunt dilatații vasculare benigne ce interesează venele sublinguale care determină modificări de culoare ale feței ventrale şi fețelor laterale linguale. Sunt asimptomatice şi afectează 10% din populația cu vârste peste 40 ani. Nu au semnificație clinică şi nu necesită tratament.

- **Limba geografică (glosita migratorie benignă)**

Este o afecțiune inflamatorie benignă a mucoasei linguale, pe locul 3 ca frecvență după varicozități şi limba fisurată. Are o prevalență mai mare la sexul feminin şi la copii. Clinic se manifestă prin leziuni inelare cu marele ax de 0,5-5 centimetri, net delimitate, de culoare roşie, atrofice, depapilate, cu dispoziție neregulată pe ariile dorso-laterale ale limbii, realizând aspectul clasic de hartă geografică. Aceste leziuni îşi modifică topografia în cursul zilei, justificând denumirea de glosită migratorie benignă. Poate fi o condiție familială ce se poate asocia cu atopia, psoriazisul vulgar şi se poate însoți de disconfort la condimente, alimente acide sau sărate. Formele atipice trebuie diferențiate de lichen plan, plăcile mucoase sifilitice, glosita losangică mediană şi candidoza orală. Evoluția este cronică, imprevizibilă, cu alternanța fazelor de activare (uneori corelate cu stressul) şi de remisiune. După unii autori limba fisurată ar putea fi un stadiu evolutiv tardiv al glositei migratorii benigne. Tratamentul se adresează doar cazurilor rare, simptomatice şi constă în medicație antifungică topică, corticosteroizi şi analgezice topice.

- **Glosita mediană romboidală (atrofie papilară centrală)**

Este o condiție mai frecventă la sexul masculin asociată uneori cu infecția cronică cu *Candida albicans*. Se manifestă sub forma unei plăci aproximativ romboidale de culoare roşie, cu modificări de suprafață, însoțită de arsură la contactul cu alimentele condimentate sau asimptomatică. Prezența unei inflamații palatale corespunzătoare ariei de contact cu aria lingual modificată sugerează o imunosupresie (inclusiv cu HIV).

- **Limba netedă**

Este o condiție în care fața dorsală a limbii are aspect neted, lucios, roşu-roz sau vişiniu şi se însoțeşte de senzație de arsură sau durere. Limba netedă însoțeşte dezordini sistemice precum sindroamele

de malabsorbție, deficitul de fier, acid folic, vitamina B12, riboflavină sau niacină. Poate fi, de asemenea, o manifestare a sifilisului, amiloidozei, enteropatiei gluten-sensibile, sindromului Sjogren, sindromului Plummer-Vinson. Regenerarea papilelor survine prin corecția deficitelor.

- **Leucoplazia păroasă orală**

Defineşte prezența unor plăci lineare albe pe marginile laterale ale limbii şi/sau mucoasa bucală. Clasic este prezentă la pacienții imunocompromişi (HIV pozitivi sau transplantați), infectați cu virusul Ebstein-Barr.

- **Macroglosia**

Se defineşte ca o mărire a limbii disproporțional cu dimensiunile obrajilor. Poate fi congenitală sau dobândită, hipertrofia lingual determinând aspectul sculptat al marginilor laterale determinat de presiunea constantă a dinților. Condiția poate interfera cu vorbitul şi masticația. Se poate asocia sindromului Down, amiloidozei, hipotiroidiei, sau unor boli infecțioase precum blastomicoza, histoplasmoza, actinomicoza, tuberculoza.

- **Glosodinia (sindromul arsurii orale, disestezia orală)**

Este un diagnostic de excludere pentru prezența unei simptomatologii algice orale în afara oricărei manifestări obiective.

Studii recente consideră glosodinia ca având etiologie multifactorială. Există 2 categorii majore de factori etiopatogenici: sistemici (deficiențe nutriționale, anemie, deficit de fier, zinc, vitamină B12, B6, folați, diabet zaharat, statusul postmenopauză, esofagita de reflux) şi locali (xerostomia, stomatita alergică de contact, proteze neadecvate, candidoza orală).

Xerostomia, frecvent reclamată de pacienți, poate fi cauzată de vârstă, ingestia de droguri antidepresive triciclice, antihipertensive, antihistaminice, de iradierea locală sau de sindromul sicca.

Stomatita alergică de contact necesită patch-teste pentru decelarea sensibilizării la arome, aditivi alimentari (aldehida cinamică, acidul ascorbic, propilenglicol, mentol, mentă).

De asemenea, este documentată ideea că disestezia orală îmbracă trăsăturile unei neuropatii ce poate fi perpetuată de factori locali orali, factori sistemici şi psihologici.

Din punct de vedere clinic, pacienții reclamă senzații de arsură, durere, furnicături interesând obişnuit 2/3 anterioare şi vârful limbii şi/sau orice altă arie a cavității orale (stomatodinie) care se ameliorează după ingestia de alimente sau băuturi. Interesează mai frecvent persoane de sex feminin de vârstă medie sau vârstnice. Obişnuit, pacienții prezintă o anxietate indusă de cancerofobie şi venerofobie. Depresia de involuție

postmenopauzală la femei a fost incriminată ca factor etiologic posibil, de unde şi denumirea de parestezie orală psihogenă. Examinarea cavității orale nu relevă decât rar modificări organice (obiective).

Nu există abordare terapeutică universal valabilă şi cu eficiență absolută. Tratamentul vizează factorii declanşatori sau precipitanți şi profilul psihologic al pacientului. Cel mai promițător agent terapeutic este gabapentinul indicat în tratamentul durerii, al disfuncțiilor senzoriale şi pruritului asociat afecțiunilor dermatologice. Se mai pot utiliza cu eficiență variabilă: capsaicina topică şi per os, antihistaminicele, sucralfatul, lidocaina topică, agenți antioxidanți, complexe vitaminice. Intervenția factorilor psihogeni impune consiliere psihologică sau psihoterapie.

Stomatita aftoasă recurentă (SAR)

Definiție

Este o afecțiune orală benignă relativ frecventă (cu o incidență în populația generală de aproximativ 20%), caracterizată clinic prin episoade recurente de ulcerații spontan rezolutive.

Etiopatogenie

Etiologia bolii este incomplet elucidată.

Factorii etiopatogenici corelabili cu apariția aftelor sunt reprezentați de:

- factorii genetici: frecvența crescută a HLA-D77, -A2, -A11, -B12 şi -DR2, caracterul familial al bolii, riscul de a dezvolta afecțiunea; la descendenții pacienților cu SAR este de 90% (față de riscul de numai 20% la persoanele cu ascendenți sănătoşi)
- anomaliile imunologice privind imunitatea mediată celular:
  - prezența la nivelul leziunilor a limfocitelor Th şi celulelor natural killer (NK);
  - limfotoxicitatea (limfocitele T ale pacienților cu SAR manifestă o citotoxicitate crescută față de celulele epiteliului oral);
  - creşterea limfocitelor T supresoare (CD8) la pacienții cu SAR;
  - serul şi monocitele pacienților induc o citoliză semnificativ mai mare, anticorpo-dependentă.

Afltele orale secundare survin în cursul unor condiții patologice de tipul:

- maladii inflamatorii ale tubului digestiv (boala Crohn, rectocolita ulcero-hemoragică, maladie celiacă)
- deficite plurivitaminice, de fier, acid folic şi zinc

- anomalii hematologice: neutropenia ciclică, agranulocitoza, leucemii acute
- sindromul Sweet
- toxidermiilor medicamentoase: Nifluril, săruri de aur, D-penicilamina.
- atopia
- endocrinopatiile (deficitul estrogenic).

Stressul şi traumatismele locale pot fi considerați factori declanşatori.

Manifestări clinice

Există trei modalități principale de expresie clinică a stomatitei aftoase recurente:

- cu afte minore (ulcere Mikulicz), cele mai frecvente (80% din cazurile de SAR);
- cu afte majore (ulcere Sutton), prezente în 10% din cazurile de SAR;
- cu ulcerații aftoase herpetiforme.

- **Aftele minore** survin frecvent la sexul feminin şi la vârste între 10 şi 40 de ani, precipitate uneori de ciclul menstrual, alergii alimentare, stress. Se prezintă ca mici ulcerații nesângerânde, cu diametrul de 1-9 mm, rotunde sau ovalare, cu margini net delimitate, cu baza galben-cenuşie şi înconjurate de un halou eritematos. Se localizează predilect pe mucoasa nekeratinizată mobilă a buzelor, mucoasa obrajilor, planşeul oral, fața ventrală a limbii. Mai puțin frecvente sunt localizările gingivale, la nivelul palatului sau feței dorsale a limbii. Se însoțesc de dureri vii şi hipersalivație. Vindecarea survine după 7-10 zile de evoluție cu sechele nesemnificative sau absente şi recidive ulterioare la intervale de timp variabile.

- **Aftele majore sau gigante,** cunoscute şi ca periadenitis mucosa necrotica recurens, sunt ulcerații de dimensiuni mari (diametrul între 1-5 centimetri), sunt mai dureroase, mai profunde, cu centrul deprimat, necrotic, crateriform. Sunt obişnuit asimetrice, solitare, rar multiple, localizându-se electiv pe limbă, gingii, palatul moale, lojele amigdaliene. Suprainfecția bacteriană determină vindecarea cu dificultate după câteva săptămâni sau luni, soldată cu cicatrici. Recidivele sunt mai frecvente decât în cazul aftelor minore.

- **Aftele herpetiforme** sunt mai frecvente la vârste înaintate şi la sexul feminin. Debutează sub forma unor vezicule mici care evoluează

rapid spre ulcerații minuscule (2 mm diametru) localizate pe orice zonă a mucoasei cavității orale dar mai ales pe vârful şi marginile limbii şi mucoasa labială. Sunt numeroase, extrem de dureroase şi au tendință la coalescență determinând ulcerații extinse ce se remit în aproximativ 14 zile. Recidivele sunt obişnuit subintrante.

Evoluție, prognostic

În majoritatea cazurilor SAR se atenuează sau se remite spontan odată cu înaintarea în vârstă. Debutul la vârsta adultă implică de regulă intervenția unui factor favorizant sau precipitant care trebuie identificat.

Examenul histopatologic relevă o vasculită cu necroză secundară.

Diagnostic diferențial

Ulcerațiile aftoase trebuie diferențiate de:

- leziunile orale de eritem polimorf exudativ;
- stomatitele veziculoase: gingivostomatita herpetică, herpangină;
- dermatozele buloase autoimune cu leziuni solitare orale;
- carcinomul spinocelular oral (pentru aftele solitare gigante).

Tratament

Alternativele terapeutice vizează acțiunea antalgică, antiinflamatorie, antiseptică şi profilactică privind suprainfecțiile:

- igiena riguroasă orală – clătire cu soluție de gluconat de clorhexidină 0,2%;
- corticosteroizi topici: triamcinolon acetonid în carboximetilceluloză (Adcortyl în orabase), sau infiltrații cu triamcinolon în aftele gigante;
- antibioterapia topică: badijonaj al cavității orale cu tetraciclină (250 mg) în asociere cu nistatin (250.000 u) în 5 ml apă;
- anestezice locale: xilocaină vâscoasă 5% sau acid acetil salicilic
- acidul tricloracetic 33-50% şi nitratul de argint strict pe leziuni pot stopa evoluția aftelor minore;
- corectarea factorilor predispozanți şi evitarea celor declanşatori de tipul alimentelor (lapte, cereale, brânză, făină).

Pentru controlarea puseelor severe şi pentru spațierea recidivelor se pot administra: vitamina C, cromogligat de sodiu, dapsona, isoprinosina, polivitamine B. Singurele tratamente care s-au dovedit eficiente, însă, sunt colchicina, talidomida şi corticosteroizii.

Sindromul Behçet

Definiţie

Este o dezordine multisistemică de etiologie necunoscută al cărei tablou clinic include în mod constant manifestări cutaneo-mucoase de tip aftoză bipolară şi o hiperreactivitate cutanată nespecifică.

Etiopatogenie

Afecţiunea este mai frecventă la populaţia mediteraneeană, în Orientul Mijlociu, China şi Japonia şi survine pe un teren genetic predispus, existând cazuri familiale şi o corelaţie puternică cu HLA-B5, -BW51, -DR7.

Studiile imunologice şi imunohistochimice documentează ideea de maladie autoimună în care evenimentul esenţial îl constituie formarea de complexe imune circulante ce induc o vasculită a vaselor de calibru mic şi mijlociu cu apariţia unui infiltrat cu limfocite T imunocompetente urmată de constituirea unui infiltrat neutrofilic şi a unei vasculite leucocitoclazice. Prezenţa complexelor imune explică o parte din manifestările clinice ale sindromului Behçet: eritemul nodos, artralgiile, uveita.

Alte argumente în favoarea patomecanismului autoimun sunt:

- prezenţa anticorpilor antimucoasă orală circulanţi, în 50% din cazuri;
- evidenţierea prin IFD a depunerilor de complexe imune la nivelul mucoaselor, pielii, rinichilor;
- eficienţa terapiei orale cu proteină S asupra leziunilor oculare.

Patogenia bolii se corelează strâns cu anomaliile funcţionale ale celulelor endoteliale şi leucocitelor (cu apariţia anticorpilor anticelulă endotelială şi hiperactivarea neutrofilelor) şi cu distorsiuni ale interacţiunii dintre leucocite şi endoteliul vascular.

Factorii precipitanţi sau declanşatori sunt reprezentaţi de:

- infecţii dentare cronice;
- vaccinări polivalente;
- antigene virale, chimice;
- anomalii hematologice.

Manifestări clinice

Boala se manifestă mai frecvent la sexul masculin, în decada a treia şi a patra de viaţă. Tabloul clinic asociază:

- leziuni mucoase şi cutanate:
  - stomatită aftoasă recurentă (manifestare inaugurală în 30-75% din cazuri), semn clinic constant al bolii;
  - ulceraţii genitale recurente (pe scrot, regiunea vulvară);

  - afte cutanate, pseudofoliculită necrotică (pustule nefoliculare sterile precedate de un stadiu papulo-veziculos), noduli dermohipodermici (de tip eritem nodos); semnul patergiei (apariția unei leziuni papulo-pustuloae după înțeparea intradermică cu un ac steril);
  - afte esofagiene, gastro-intestinale, anale.
- manifestări oculare (pe locul doi ca frecvență), grave, progresive, ducând eventual la cecitate: iridociclită, uveită anterioară şi posterioară, tromboze ale vaselor retiniene, nevrită şi atrofie optică;
- manifestări vasculare (în 30-40% cazuri), ce constau în tromboze venoase, superficiale, fugace şi migratorii, tromboze venoase profunde în teritoriul femural şi femuro-iliac, tromboze arteriale sau anevrisme arteriale;
- artropatii mono- sau oligoarticulare, interesează mai ales genunchii, gleznele, coatele; evoluează subacut şi autolimitat;
- manifestări neurologice rare, dar indicând un prognostic nefavorabil şi constând în meningoencefalită, semne piramidale şi extrapiramidale, paralizii ale nervilor cranieni, stări confuzionale până la demență;
- alte manifestări: cardiace (pericardite, miocardite cu tulburări de ritm), digestive, renale, pulmonare.

Triada – ulcerații orale, ulcerații genitale şi inflamații ale cartilajelor – realizează sindromul MAGIC.

Pentru diagnosticul clinic al bolii Behçet sunt necesare trei criterii: prezența ulcerațiilor orale (criteriu obligatoriu) şi două manifestări dintre următoarele:

- ulcerații genitale recidivante;
- leziuni oculare;
- leziuni cutanate;
- testul de hiperreactivitate cutanată nespecifică (pathergy test).

Evoluție, prognostic

Boala Behçet este cronică, lent progresivă, sechelară şi uneori letală.

Indicatorii de prognostic nefavorabil sunt:

- atingerea SNC;
- trombozele vaselor de calibru mare;
- complicațiile de tipul perforațiilor gastro-intestinale.

Diagnostic de laborator

Anomaliile paraclinice decelabile sunt:

- creşterea nivelelor serice ale proteinelor de fază acută;
- creşterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH);
- nivele crescute de anticorpi atifilamente intermediare;
- scăderea raportului T4/T8;
- crioglobulinemie, leucocitoză, eozinofilie (inconstante).

Diagnostic diferențial

Boala Behçet trebuie diferențiată de:

- aftozele bipolare (afte orale şi genitale concomitente);
- aftoza Neumann (aftoză bipolară ce se însoțeşte de afte cutanate, reacție conjunctivală, alterarea stării generale);
- marea aftoză Touraine (afte bipolare trenante ce lasă cicatrici, asociate cu leziuni cutanate tip eritem polimorf, eritem nodos, papulo-pustule pe trunchi, față, cu manifestări oculare, manifestări neurologice, digestive, respiratorii şi semne constituționale);
- sindrom Reiter (uretrită, conjunctivită, artrită şi ulcerații orale).

Tratament

Formele severe de boală beneficiază de următoarele alternative terapeutice:

- imunosupresive (azathioprină, ciclofosfamidă, clorambucil) şi corticoterapie sistemică;
- ciclosporină sau colchicină şi corticosteroizi;
- colchicină şi talidomidă;
- plasmafereză.

Formele clinice de gravitate moderată şi cele uşoare pot fi tratate cu steroizi orali în asociere cu corticoterapie topică şi intralezională.

Leucoplazia orală

Definiție

După OMS leucoplazia este o pată sau o placă albă ce nu poate fi definită clinic sau histopatologic ca altă entitate morbidă.

Incidența leucoplaziei idiopatice este evaluată la mai puțin de 1% din populația adultă. Prevalența mai mare se înregistrează în comunitățile din Asia de Sud-Est, consumatoare mari de tutun. De asemenea, este obişnuit o manifestare a sexului masculin cu vârste peste 40 ani.

Etiopatogenie

Din punct de vedere etiopatogenic există leucoplazie idiopatică (fără factor etiologic identificat) şi leucoplazie secundară (keratoze orale) unor factori precum:

- traumele cronice (dinți ascuțiți sau resturi dentare),
- utilizarea tutunului, mai ales mestecat,
- consumul abuziv de alcool,
- infecțiile (cu *Candida albicans*, *Treponema pallidum*, EBV),
- contactul cu substanțe chimice (sanguinaria),
- imunodeficiențele (leucoplazia este frecventă la pacienții transplantați).

Manifestări clinice

Leucoplazia este descoperită întâmplător la examenul de rutină stomatologic, fiind asimptomatică. Din punct de vedere clinic se prezintă ca plăci mici, albe, opaline, uniforme, discret reliefate, netede (leucoplazie omogenă), localizate electiv pe mucoasa obrajilor; au potențial scăzut de transformare carcinomatoasă. Mai rar, leucoplaziile au aspect nodular, nodular şi verucos sau de leucoplazii pătate (eritroleucoplazii), constituite din plăci albe sau noduli pe o arie roşie (eritroplazică) de mucoasă. Acestea din urmă sunt de departe cele mai severe şi cu riscul cel mai mare al displaziilor grave ce pot evolua spre carcinom invaziv. Leziunile displazice nu au nimic specific clinic dar prezența eritroplaziei este marker de displazie, carcinom in situ sau chiar carcinom franc. De asemenea, localizarea la nivelul planşeului oral, feței ventrale a limbii, la nivelul buzei, sexul feminin constituie factori de prognostic infaust. Transformarea malignă survine în 4-17% din cazuri, în mai puțin de 20 ani.

Examen histopatologic

Diagnosticul trebuie susținut de examenul histopatologic. Biopsia prin periaj oral computer-asistată este o metodă fidelă de diagnostic. Histopatologic se evidențiază modificări înalt variabile de la hiperkeratoză şi hiperplazie până la atrofie şi displazie severă. Modificările displazice sunt prezente în 17-25% din mostrele biopsice.

Diagnostic diferențial

Leucoplaziile trebuie diferențiate de alte leziuni albe orale: lichen plan, fibroza submucoasă orală, hiperkeratozele orale focale fricționale, lupus eritematos, diskeratosis congenita, leucoplazia păroasă, candidoza orală hiperplazică cronică, sifilis, arsurile chimice, carcinomul oral franc.

Tratament

Nu există tratament curativ. Alternative terapeutice posibile sunt: antiinflamatoriile, vitaminoterapia, agenții citotoxici, excizia chirurgicală (clasic sau laser-chirurgia, criochirurgia, electrochirurgia) care se adresează leziunilor localizate pe ariile cu risc înalt de transformare indiferent de gradul displaziei epiteliale. Evitarea factorilor cauzali (tutun, alcool) poate conduce la regresia spontană. Dieta bogată în fructe şi legume proaspete previne conversia spre carcinom. De asemenea, retinoizii orali sunt eficienți pe durata tratamentului (exemplu: Isotretinoin 500 mcg/kgc/zi timp de 4 săptămâni).

Eritroplazia orală

Este definită ca o zonă roşie, bine delimitată pe mucoasa orală, care nu poate fi încadrată clinic sau histologic într-una din entitățile morbide cunoscute.

Afectează în mod egal ambele sexe, mai ales în decada a şasea – a şaptea de viață.

Clinic se disting 3 forme:

- eritroplazia omogenă: placă uniform eritematoasă, netedă, lucioasă sau cu textură catifelată, de obicei suplă la palpare; indurația survine tardiv în evoluție;
- eritroplazia punctată: aspect granular, neregulat, alternând zone roşii cu zone de mucoasă normală;
- eritroplazia pătată: aspect leucoeritroplazic (zone eritroplazice alternante cu zone leucoplazice).

Leziunile sunt asimptomatice, de dimensiuni variabile (obişnuit sub 2 centimetri în diametru). Culoarea poate fi roz-pal, roşu aprins sau roşie-violacee. Localizarea obişnuită este pe planşeul oral, palatul moale, fața ventrală a limbii, pilierii anteriori, amigdale, mucoasa jugală şi gingivală, având o dispoziție uşor diferită în funcție de sex (mai frecvent pe planşeul oral la sexul masculin, iar la sexul feminin mai frecvent pe mucoasa mandibulară).

O formă particulară de eritroplazie este boala Bowen intraorală (eritroplazia Queyrat) care poate determina pe mucoasa orală o eritroplazie ce creşte progresiv în dimensiuni luând aspect papilomatos, nodular sau ulcerat. Reprezintă un carcinom in situ care evoluează spre carcinom invaziv într-o perioadă de câțiva ani.

Eritroplazia este considerată un semn precoce de carcinom oral, riscul de malignizare fiind de 4-7 ori mai mare decât în cazul leucoplaziei, de unde obligativitatea biopsiei sau a exciziei chirurgicale în vederea examenului histopatologic, care poate evidenția grade variate

de displazie, carcinom in situ (40% din cazuri) sau carcinom epidermoid invaziv (50% din pacienţi).

Unii autori consideră necesară efectuarea unui test cu albastru de toluidină, înainte de biopsie, pentru diferenţierea între o leziune inflamatorie benignă şi un carcinom pe eritroplazie. Testul este pozitiv când se obţine o colorare în albastru-palid a leziunii examinate, ceea ce impune efectuarea biopsiei. Dacă testul este negativ se supraveghează pacientul în condiţiile suprimării tuturor factorilor iritanţi (proteze dentare, consumul de tabac). Dacă leziunea persistă se impune efectuarea biopsiei.

Diagnosticul diferenţial trebuie să aibă în vedere alte cauze de leziuni roşii orale: candidoza eritematoasă cronică, lichenul plan, lupusul eritematos, psoriazisul, stomatita eritematoasă simplă, gingivita descuamativă.

Actul chirurgical este tratamentul de elecţie pentru orice suspiciune de eritroplazie.

Gingivita descuamativă (gingivita erozivă cronică)

Este o condiţie cronică inflamatorie a fibromucoasei gingivale, consecinţa unui proces reactiv nespecific al gingiei ataşate, survenit în contextul unor dezordini sistemice.

Interesează mai frecvent sexul feminin la vârsta medie sau înaintată.

Clinic se manifestă prin simplă congestie şi edematiere difuză gingivală sau eroziuni şi ulceraţii pe fond inflamator la nivelul papilelor interdentare şi gingiei adiacente. Modificările se însoţesc de durere şi sângerare în timpul masticaţiei.

Condiţia poate fi manifestarea unor dermatoze buloase autoimune (pemfigoid cicatriceal al mucoaselor, pemfigus vulgar, pemfigus paraneoplazic, epidermoliză buloasă dobândită, dermatită herpetiformă), a lichenului plan oral (forma clinică atrofică şi erozivă), a lupusului eritematos cronic cutanat, a eritemului polimorf postherpetic, a psoriazisului şi candidozelor cronice. Alte contexte morbide ce pot evolua cu gingivită descuamativă sunt: hepatita cu virus C, stomatitele de contact (alergia la amalgamurile dentare), hipotiroidia, tuberculoza, histoplasmoza.

Gingivita descuamativă solitară impune următoarele investigaţii paraclinice: examen histopatologic, IFD şi IFI.

Tratamentul vizează contextul morbid general, leziunile răspunzând la corticoterapia topică, sistemică, la sulfonoterapie şi retinoizi.

Sindromul Sjogren (sindrom Gougerot-Sjogren, sindrom sicca) (SS)

Definiție: Dezordine sistemică cronică caracterizată printr-un proces inflamator soldat cu distrucție tisulară glandulară ce conduce la hiposecreție.

Clasificare: Există un sindrom sicca primitiv manifestat prin cheratoconjunctivită sicca şi xerostomie şi unul secundar care asociază celor două manifestări o boală de sistem autoimună, cel mai frecvent, artrita reumatoidă (sau lupus eritematos sistemic, sclerodermie sistemică, boală mixtă a țesutului conjunctiv ori lupus eritematos subacut).

Epidemiologie

Incidența este de 1-3%, femeile fiind mai frecvent afectate (sex ratio F:B = 9 :1). Există o formă juvenilă rară, vârsta de debut obişnuită fiind între 30 şi 50 ani.

Etiopatogenie

Etiologia şi patogenia bolii sunt încă incomplet elucidate, dar se presupune intervenția:

- factorilor genetici (asocierea frecventă cu HLA DRB1, DRB3, DR5, DRw11, DR52, DRw53, precum şi polimorfismul genei lectinei legată de manoză);
- unor infecții virale (cu EBV, HTLV-1, HIV-1, HSV-6, HVC, CMV);
- autoimunității (pierderea toleranței imune şi producerea de variați autoanticorpi (ANA antiRo, antiLa));
- dereglării apoptozei;
- deficitului hormonilor steroizi adrenali şi gonadali.

Manifestări clinice

Tabloul clinic este variat, dar xeroftalmia şi xerostomia constituie principalele simptome clinice la adult, iar tumefierea glandelor parotide este cel mai comun semn la copii.

Conform criteriilor europene diagnosticul pozitiv al SS primar presupune prezența oricăror patru criterii din următoarele:

- simptome subiective oculare: senzația de ochi uscat,
- semne oculare: test Schirmer pozitiv (mai puțin de 5 mm în 5 minute),
- simptome orale: senzație de gură uscată,
- interesarea glandelor salivare: obiectivată scintigrafic sau prin sialografie parotidiană, fluxul salivar nestimulat fiind mai mic de 1,5 mm/minut,
- teste serologice: autoanticorpi Ro/SSA, La/SSB.

SS secundar se diagnostichează în prezența unei boli autoimune de țesut conjunctiv asociată simptomelor şi semnelor oculare, plus oricare 2 din celelalte 3 criterii de mai sus.

Semnele fizice ale sindromului sicca primitiv sunt reprezentate de:

- Manifestări glandulare:
  - oculare: cheratoconjunctivită sicca sau uscăciune cronică a corneei şi conjunctivei, disconfort perceput cairitație, durere, arsură, senzație de corp străin, fotofobie, vedere încețoşată, prurit.
  - orale: uscăciune, limbă roşie, netedă, uscată, carii dentare severe progresive, buze roşii, uscate, descuamate, fisuri comisurale, tumefiere recurentă a glandelor parotide +/- a glandelor submaxilare şi sublinguale.
  - ale altor membrane mucoase: modificări atrofice ale tractului respirator superior (uscăciune nazală, rinită atrofică, disfonie, infecții recurente), atrofie vulvo-vaginală, uscăciunea mucoasei ano-rectale.
  - tegumentare şi ale fanerelor: xerodermie (50% din pacienții cu sindrom sicca), descuamație, prurit cu lichenificare secundară, hiposudorație sau absența secreției sudorale, păr uscat, rar, friabil.
- Manifestări extraglandulare:
  - tract gastro-intestinal: anomalii de motilitate esofagiană, semne digestive datorate atrofiei mucoasei gastrice, aclorhidrie, interesare hepatică, pancreatică sau splenomegalie
  - pulmonare: alveolită fibrozantă, hipertensiune pulmonară, infecții recurente
  - articulare: artrite la 42% din pacienți
  - tract urinar: polakiurie şi durere suprapubiană (vezică iritabilă), acidoză tubulară renală, nefrită interstițială
  - sistem nervos: parapareză sau paraplegie prin leziuni la nivel toracic sau cervico-toracic, mielopatie (sindrom Brown-Sequard sau mielopatie progresivă), neuropatie periferică (35% din pacienți - neuropatie senzorială trigeminală sau polineuropatie senzitivo-motorie distală), encefalopatie, demență, leziuni focale cerebrale.

Sindromul sicca secundar survine târziu în cursul bolii primitive şi este obişnuit uşor, simptomele sicca fiind trăsătura principală. Manifestările sistemice includ afectarea pulmonară, a sistemului nervos,

afectarea renală, fenomenul Raynaud şi dezordini limfoproliferative. Pacienții cu leucemie limfatică cu celule T au o prevalență crescută a autoanticorpilor şi bolilor autoimune asociate, inclusiv sindrom sicca.

Complicații şi prognostic

Complicațiile rezultă cel mai adesea din asocierea bolilor autoimune ale țesutului conjunctiv. 5% dintre pacienții cu SS dezvoltă limfom nonhodgkinian cu celule B. Dezordinea evoluează relativ benign şi necesită supraveghere multidisciplinară, tumefierea cronică persistentă a glandelor parotide putând indica dezvoltarea limfomului.

Diagnostic diferențial

Sindromul sicca trebuie diferențiat de:

- sarcoidoza sistemică;
- amiloidoză;
- infecția HIV;
- boala grefă contra gazdă.

Diagnosticul de laborator se bazează pe următoarele date paraclinice:

- VSH crescut;
- Anemie, leucopenie;
- Hipergammaglobulinemie;
- Prezența autoanticorpilor antiRo şi antiLa şi a anticorpilor anti α fodrină (markerul sindromului sicca juvenil);
- Pentru evaluarea interesării glandelor salivare sunt necesare explorări imagistice (sialografia parotidiană, scintigrafia şi ultrasonografia glandelor salivare);

- Alte teste în scop diagnostic:
  - testul Schirmer (pozitiv când e mai mic de 5 mm);
  - biopsia glandelor salivare minore;
  - colectarea salivei şi test pentru lăcrimarea bazală şi reflexă;
  - manometrie esofagiană pentru evaluarea motilității esofagiene;
  - examen electrofiziologic pentru evaluarea neuropatiei periferice.

Histopatologic, biopsia din glandele salivare labiale evidențiază: agregate dense cu mai mult de 50 limfocite perivasculare sau periductale multiple (sialadenită limfocitară focală); depuneri de mucină în corion.

La nivelul pielii examenul histopatologic evidențiază inflamație în jurul glandelor sudoripare, modificări degenerative ale glandelor apocrine şi ale tecii externe a rădăcinii firului de păr, absența glandelor sebacee, scăderea numărului glandelor sudoripare, depuneri de mucină în derm ca în lupus eritematos tumidus.

Tratament

Nu există tratament curativ, ci doar simptomatic. Xeroftalmia beneficiază de tratament cu lacrimi artificiale (metil-celuloză, soluție de acid hialuronic 1%), ciclosporina A topică. Xerostomia necesită spălare frecventă, ingestie frecventă de lichide, stimularea secreției salivare, tratament cu agenți parasimpatici (pilocarpină, neostigmină). Pentru fenomenele inflamatorii parotidiene, articulare se pot administra AINS, corticosteroizi în doze mici, Cloroquin şi Hidroxicloroquin. Atingerile SNC beneficiază de corticoterapie i.v. şi Ciclofosfamidă sau plasmafereză.

Capitolul XVI Patologia mucoasei genitale

Dermatoze genitale masculine

Patologia cutaneo-mucoasă a organelor genitale masculine este foarte variată.

Clasificare:

1. Balanite şi balanopostite de cauză externă (infecțioasă, iritativă, alergică sau traumatică);
2. Localizări genitale ale unor dermatoze comune sau chiar în contextul unor afecțiuni sistemice;
3. Dermatoze genitale masculine specifice;
4. Leziuni premaligne sau maligne.

Pacienții se prezintă la dermato-venerolog şi pentru probleme de dinamică balano-prepuțială ce vor fi soluționate cu tact şi profesionalism ținându-se în permanență cont şi de impactul psihologic asupra pacientului.

Pot exista la unii pacienți aspecte morfologice particulare normale, cum ar fi papulele perlate ale glandului şi granulațiile Fordyce ce pot preta la confuzii diagnostice şi implicit, la erori terapeutice.

Conduita medicului specialist față de dermatozele genitale ale bărbatului trebuie să aibă în vedere mai multe obiective şi anume:

- anamneză amănunțită şi corect condusă (antecedente personale patologice dermatologice şi generale, tratamente sistemice (în special antibiotice) sau topice efectuate în ultima perioadă de timp, frecvența igienei intime, obiceiuri sexuale, simptome locale şi genito-urinare);
- examenul clinic va preciza tipul de leziune elementară (maculă, papulă pustulă, eritem difuz, eroziune primară sau secundară, ulcerație), localizarea leziunilor, semne şi simptome locale asociate (prurit, scleroză, edem, durere, decalotare dificilă sau chiar imposibilă, scurgere uretrală, adenopatii regionale etc.), semne generale (erupție generalizată, atingerea concomitentă a mucoasei bucale, dureri articulare, adenopatii, alterarea stării generale) şi în cele din urmă prezența sau absența complicațiilor (fimoză, stenoza meatului urinar, dificultăți erectile, necroză, transformare malignă, cronicizare sau recidive);
- biopsierea leziunilor cronice, fixe face posibilă excluderea unei neoplazii sau a unei afecțiuni precanceroase;
- consiliere psihologică în unele cazuri.

1. Patologia mucoasei genitale masculine

1.1. Balanite şi balanopostite

Prin termenul de balanită se înțelege inflamația glandului. Când se asociază şi modificări inflamatorii la nivelul prepuțiului se foloseşte termenul de balanopostită.

Balanita este o afecțiune comună, afectând aproximativ 11% din bărbații necircumcizați care se prezintă la consultație pentru o problemă genito-urinară. Glandul cu prepuțiul delimitează un pliu la nivelul căruia pot să apară macerație şi diverse intertrigo-uri. Semimucoasa glandului, puțin keratinizată este fragilă la bărbații necircumcizați. Apropiata vecinătate cu perineul face posibilă colonizarea bacteriană. Contactele sexuale pot constitui şi ele un factor favorizant prin multitudinea de „microorganisme veneriene" aflate la nivelul vaginului sau canalului anal. În plus bacteriile saprofite pot deveni patogene la persoanele cu imunitate scăzută. De asemenea igiena locală deficitară poate fi cauza macerației şi suprainfecției bacteriene sau micotice.

În contextul celor de mai sus, în fața diagnosticului pozitiv de balanită sau balanopostită, de primă intenție, trebuie identificat şi tratat agentul etiologic specific şi apoi, înlăturați pe cât posibil, toți factorii favorizanți implicați în patogenia balanitelor.

Balanite nespecifice

Balanita nespecifică este balanita la care nu s-a putut identifica agentul etiologic. Examenul microbiologic negativ, absența tratamentului cu antibiotice în istoricul bolii actuale precum şi aspectul clinic neconcludent pretează la investigații suplimentare. Se administrează tratament topic cu emolienți şi dermatocorticoizi şi se recomandă igienă locală corespunzătoare. Mai ales în cazul unei balanite fixe ce nu cedează la tratamentul local mai sus amintit este indicată biopsia de la nivelul glandului. În primul rând este necesară pentru excluderea unui carcinom *„in situ"* dar în acelaşi timp permite şi diagnosticarea, uneori dificilă de făcut doar pe criterii clinice a unui psoriazis vulgar, lichen plan, lichen scleros la debut sau balanită cu plasmocite Zoon.

Persoanele atopice care practică o toaletă riguroasă dar uşor agresivă se pot confrunta cu forme cronice sau recidivante de balanopostită. O singură spălătură pe zi cu apă şi săpun, cu decalotarea glandului şi uscarea ulterioară corectă sunt suficiente şi pacienților trebuie să li se precizeze acest lucru. Unii autori recomandă ca tratament în aceste forme circumcizia, dar beneficiile acesteia nu au fost încă riguros demonstrate.

Balanite şi balanopostite de cauză infecțioasă

Balanitele de cauză infecțioasă îmbracă cel mai frecvent forme acute. În cele mai multe cazuri diagnosticul etiologic al balanitelor infecțioase este greu de stabilit din cauza abundenței florei bacteriene la nivelul glandului şi

şanțului balano-prepuțial, în special la subiecții necircumcizați. De asemenea şi examenele bacteriologic sau/şi micologic reuşesc cu dificultate să diferențieze flora comensală de cea care stă la originea fenomenelor inflamatorii.

Toate balanopostitele infecțioase pot surveni concomitent cu alte infecții transmisibile pe cale sexuală, motiv pentru care se impun o serie de analize specifice atunci când optăm pentru acest diagnostic:

- examene microbiologice:
  - testul cu KOH 10% pentru evidențierea germenilor anaerobi;
  - examenul direct al secreției de la nivelul şanțului balano-prepuțial (în fond întunecat pentru *Treponema pallidum*, al preparatului proaspăt pentru levuri şi *Trichomonas vaginalis*, al frotiului colorat Gram pentru bacilii şi cocii Gram negativi/pozitivi);
  - culturi pe medii diferite (Sabouraud pentru *Candida albicans*, geloză-sânge pentru streptococul grup B, geloză-ciocolată pentru *Gardnerella vaginalis* şi bacterii Gram negative, anaerob pentru *Bacteroides spp.*, culturi pentru VHS 2/VHS 1);
- examene şi investigații paraclinice:
  - consult de specialitate diabet şi boli de nutriție;
  - serologie HIV, TPHA sau VDRL/RPR;
  - teste epicutanate;
  - biopsie cutanată.

a. Balanita candidozică

Balanita cu *Candida albicans* are cea mai mare frecvență în rândul balanitelor infecțioase.

Deşi survine adesea în urma raporturilor sexuale, mai ales dacă partenera are o candidoză vaginală, balanita candidozică nu este considerată astăzi o maladie transmisibilă sexual. C. albicans poate fi găsită la nivelul şanțului balano-prepuțial chiar în absența unei infecții patente. Coloniile de C. albicans sunt evidențiate la ambii parteneri fără însă a putea determina cu exactitate dacă sursa este endogenă sau exogenă.

Diabetul, obezitatea şi consumul de antibiotice cresc patogenicitatea C. albicans.

Aspectul clinic este unul tipic, cu placarde eritematoase (roşu aprins), macerate, pruriginoase, uneori erozive, acoperite de depozite albicioase. La periferia leziunii poate fi prezent un guleraş epitelial presărat cu pustule ce orientează diagnosticul. Există forme grave care asociază edem marcat şi chiar vezicule sau ulcerații.

Examenul micologic confirmă diagnosticul (filamente miceliene specifice la examenul direct şi mai mult de 5 colonii de *Candida albicans* pe cultură).

Balanitele recidivante pot fi uneori considerate drept reacții alergice la candidoza partenerei sexuale. În aceste cazuri senzația de arsură şi eritemul se instalează la scurt timp după raportul sexual.

Complicațiile balanitelor candidozice recidivante constau în fisuri prepuțiale, fibroză şi/sau scleroză locală.

Tratamentul constă în aplicații de creme cu antifungice din clasa imidazolilor sau creme cu ciclopiroxolamină, câte 2 aplicații/zi, după o toaletă corect efectuată. În cazurile severe se poate administra fluconazol pe cale sistemică. Concomitent va fi tratată şi partenera sexuală.

Balanita candidozică este aproape inexistentă la bărbații circumcizați.

b. Balanita streptococică

După balanita candidozică balanita streptococică este a doua cauză de balanită infecțioasă, fiind mai frecventă la necircumcizați şi homosexuali.

Este o balanită eritematoasă, întotdeauna uscată, rareori erozivă. Se discută astăzi şi probabilitatea transmiterii pe cale sexuală.

La examenul bacteriologic a fost evidențiată prezența streptococilor grup B şi D.

La băieței a fost identificată o formă de balanită cu streptococ β hemolitic grup A.

Tratamentul constă în antibioterapie specifică antistreptococică.

c. Balanita cu anaerobi

Balanita cu anaerobi îmbracă un caracter zgomotos. Anaerobii se pot asocia cu spirochete netreponemice sau cu *Gardnerella vaginalis*.

Tabloul clinic evidențiază eroziuni policiclice sau ulcerații superficiale, bine delimitate, acoperite de depozite purulente, urât mirositoare. Leziunile sunt dureroase şi se însoțesc de adenopatii loco-regionale.

Diagnosticul clinic este confirmat de pozitivarea testului cu KOH 10% (miros foarte urât) şi de examenul direct al frotiului examinat în fond întunecat care evidențiază spirochete într-o floră microbiană variată. Cultura în mediu anaerob identifică specia.

Tratamentul se face cu metronidazol 500 mg/zi, 5 zile pentru a evita o complicație de temut şi anume, gangrena Fournier.

d. Balanopostita cu *Trichomonas vaginalis*

Această balanită se poate însoți de o uretrită dar nu în mod constant.

Tabloul clinic este sugestiv pentru diagnostic, cu leziuni erozive la nivelul glandului şi prepuțiului acoperite de depozite purulente urât mirositoare. În forme severe leziunile pot îmbrăca un aspect şancriform sau pot chiar abceda.

Examenul direct pune în evidență parazitul.

Tratamentul, inclusiv al partenerei se face cu metronidazol sau tinidazol 2g în doză unică.

e. Meatita cu *Chlamydia trachomatis*

Chlamydia trachomatis poate fi responsabilă şi de apariția unei balanite localizate în regiunea perimeatală.

Clinic este prezentă o zonă eritematoasă în jurul meatului urinar, uneori uşor edematoasă.

Tratamentul este acelaşi ca şi pentru uretrita cu Chlamydia (serotipurile D-K), de primă întenție administrându-se doxiciclină 100mg x 2/zi, 7 zile sau azitromicină 1g în doză unică.

f. Meatita cu *Neisseria gonorrhoeae*

Uretrita gonococică se poate însoți de o balanită cu aceeaşi etiologie care se va remite în urma tratamentul specific antigonococic (ceftriaxonă 250 mg i.m., spectinomicină 2 g i.m., ciprofloxacină 500 mg p.o. sau ofloxacină 400 mg p.o., toate în doză unică).

g. Alte balanite infecțioase

- balanopostite recidivante date de infecții recurente cu VHS tip II a căror simptomatologie este atipică;
- balanite sifilitice (în sifilisul primar – balanita Follman ce poate să apară înainte sau după constituirea şancrului sau în sifilisul secundar – sifilide papuloase sau papulo-erozive cu localizare la nivelul glandului);
- balanopostita amibiană, o formă severă de balanită ce se poate complica cu ruptura prepuțiului (contaminarea cu *Entamoeba histolytica* este secundară contactelor sexuale anale);
- tuberculoza glandului (complicație frecventă a circumciziei);
- dermatofiții ale glandului întotdeauna însoțite de dermatofiții inghinale sau pubiene;
- leziuni de molluscum contagiosum la nivelul glandului.

h. Gangrena Fournier sau fasciita necrozantă

Gangrena Fournier apare doar în mod excepțional la persoanele imunocompetente dar poate complica orice tip de balanită, indiferent de agentul etiologic. Această complicație de temut poate fi prevenită printr-o igienă riguroasă, cât şi prin limitarea utilizării dispozitivelor de colectare a urinii.

Balanite şi balanopostite alergice şi iritative

Aceste balanite sunt destul de rar întâlnite sau poate subdiagnosticate din cauza varietății formelor clinice de boală şi a simptomatologiei diferite de la caz la caz.

Factorul iritativ este implicat frecvent în etiopatogenia balanitelor cronice favorizate de terenul atopic sau de spălarea cu diferite săpunuri.

Circumstanțe de apariție a balanitelor de contact alergice:

- diferite produse folosite pentru igiena locală sau topice utilizate în tratamentul altor afecțiuni dermatologice de la acest nivel;
- transportul pasiv al unui alergen prin mâini murdare, în cursul micțiunii;
- sensibilitatea la un produs folosit de parteneră (cauciucul diafragmelor, spermicide, lubrefianți, ruj de buze).

Din perspectiva clinică urticaria de contact este rară şi întotdeauna cauzată de latexul conținut de prezervative. Edemul local însoțit de prurit intens apare imediat după raportul sexual. Rareori sunt posibile şi reacții anafilactice.

Balanitele de contact alergice nu sunt întotdeauna pruriginoase. Clinic este prezent edemul marcat al glandului, foarte dureros, cu eritem şi eroziuni.

Balanitele iritative sunt dermatoze uscate, pielea sau mucoasa având aspect pergamentos. Pot să apară uneori eritem sau eroziuni. Formele cronice se pot însoți de lichenificare sau hiperkeratoză.

Tratamentul acestor dermatoze presupune în primul rând înlăturarea agentului etiologic incriminat la care se asociază emolienți în balanita iritativă sau dermatocorticoizi de potență moderată în balanita alergică.

Balanite şi balanopostite traumatice

Se suspectează originea traumatică a unei balanite sau balanopostite în cazul leziunilor neobişnuite de la acest nivel, cum ar fi leziunile necrotice sau recurente fără o cauză evidentă.

De cele mai multe ori este bine să se solicite şi consult urologic de specialitate.

În cazurile neelucidate şi în care etiologia traumatică nu poate fi discutată posibilitatea unei patomimii trebuie avută în vedere.

2. Localizări la nivelul mucoasei genitale masculine ale dermatozelor obişnuite sau ale altor afecțiuni non-dermatologice

La bărbați o mare parte din dermatozele comune evoluează şi cu leziuni la nivelul organelor genitale externe (OGE). De multe ori leziunile sunt izolate şi diagnosticul pozitiv este dificil de precizat.

Lichen scleros genital masculin

Lichenul scleros este o afecțiune inflamatorie cronică, cu evoluție sclerozantă, atingând cel mai frecvent mucoasele genitală şi anală, precum şi tegumentul.

Incidența maximă este la bărbații de vârstă mijlocie, necircumcizați. Originea acestei dermatoze este încă incomplet elucidată deşi sunt luate în discuție o serie de ipoteze cum ar fi cele genetice, autoimune (asocierea LS cu peladă, vitiligo, morfee gutată), hormonale, infecțioase şi traumatice (prezența fenomenului Koebner).

Boala debutează cel mai frecvent cu una sau mai multe macule sau papule eritematoase care se vor grupa în evoluţie formând plăci albe porţelanii, uneori cu tentă albăstruie. Ulterior se instalează infiltraţia scleroasă a mucoasei sau tegumentului.

Cele mai întâlnite localizări sunt la nivelul glandului şi prepuţiului, dar pot fi atinse şi alte regiuni (şanţul balano-prepuţial, frenul, meatul urinar, uretra anterioară).

Fragilitatea epidermului din aceste regiuni antrenează fisuri, eroziuni, peteşii sau chiar apariţia de bule cu conţinut serocitrin sau hemoragic.

Evoluţia este către constituirea unui inel scleros la nivelul glandului sau prepuţiului putându-se complica cu fimoză şi în timp, cu apariţia de sinechii balano-prepuţiale. Se poate instala şi stenoza progresivă a meatului urinar.

La debutul bolii simptomatologia locală constă în senzaţie de arsură şi/sau prurit.

Odată constituită scleroza sunt mai frecvente complicaţiile de genul: disurie, uretrite, fimoză, erecţie dureroasă sau tulburări de dinamică sexuală.

Lichenul scleros la băieţii cu vârsta sub 6 ani se traduce clinic cel mai adesea printr-o fimoză şi evoluează spontan favorabil în aproximativ 50% din cazuri. Se recomandă la aceşti copii supraveghere clinică minuţioasă în eventualitatea apariţiei unor tulburări de micţiune sau chiar a stenozei de meat urinar.

În toate cazurile examenul anatomopatologic confirmă diagnosticul.

În evoluţie epiteliul iniţial îngroşat devine atrofic sau poate fi hiperplazic în caz de iritaţie sau prurit. Pot fi prezente focare de ortokeratoză, keratinocite bazale vacuolizate sau/şi orizontalizarea membranei bazale. Dermul este edemaţiat cu alterarea fibrelor de colagen şi pierderea celor elastice, elementul cheie de diagnostic fiind constituit de prezenţa unei benzi de hialinizare a colagenului la nivelul joncţiunii dermo-epidermice.

Diagnosticul diferenţial se face cu balanita keratozică şi micacee pseudoepiteliomatoasă, eritroplazia Queyrat, distrofia hiperplazică (leucoplazia), lichenul plan sau lichenificarea, lichenul eroziv, pemfigoidul cicatricial, sclerodermia.

Evoluţia bolii este cronică, cu pusee acute ce alternează cu perioade de remisiune, dar fără dispariţia definitivă a leziunilor.

Supravieţuirea pe termen lung este umbrită de posibilitatea apariţiei unui carcinom scuamocelular pe leziunile de lichen scleros. Acest risc este estimat în literatura de specialitate la aproximativ 5 - 6% din cazuri.

Leziunile de lichen scleros eroziv sau cele care sângerează în mod suspect vor fi obligatoriu biopsiate.

Tratamentul se face în funcţie de localizarea leziunilor. Când este interesat prepuţiul se recomandă circumcizia doar dacă este acceptată de către pacient. Metoda dă rezultate foarte bune imediate, cât şi pe termen lung dar totuşi au mai fost raportate cazuri de recidivă a lichenului scleros prepuţial după circumcizie.

La unii băieți corticoterapia topică poate ameliora o fimoză puțin strânsă în timp ce alții necesită corticoterapie intralezională. Când este afectat glandul se recomandă dermatocorticoizi de clasă I (1-2 aplicații/zi) până la remiterea leziunilor, apoi tratament de întreținere. Ablația mucoasei glandului este dificil de realizat şi totodată foarte greu acceptată de către pacient. Atingerea meatului urinar poate fi corectată prin meatoplastie. Tratamentul cu laser CO_2 duce la dispariția simptomelor şi la rezultate bune din punct de vedere funcțional pe o perioadă mai mare de 1,5 ani (76% din 67 pacienți tratați).

Pacienții cu lichen scleros vor beneficia şi de consult psihologic, boala antrenând consecințe nefaste asupra sexualității. Igiena locală zilnică va presupune folosirea agenților de spălare graşi, înlăturarea agenților iritanți şi folosirea lubrefianților în timpul contactului sexual.

Lichen plan

Lichenul plan cu localizare la nivelul mucoasei genitale îmbracă cel mai adesea un aspect caracteristic, leziunile fiind reprezentate de papule multiple dispuse anular sau uneori doar o singură papulă de dimensiuni mai mari cu marginile active şi cu centrul atrofic. Lichenul plan genital poate asocia şi leziuni ale mucoasei orale.

Lichenul plan eroziv la nivelul glandului se manifestă prin prezența unor eroziuni dureroase înconjurate de papule leucokeratozice.

Necrobioză lipoidică

Necrobioza lipoidică cu localizare pe gland constă în leziuni ulcerate şi cicatrici atrofice apărute la pacientul vîrstnic, diagnosticat cu diabet zaharat.

Diagnosticul este confirmat de examenul anatomopatologic.

Psoriazis

Balanita psoriazică este o dermatoză genitală frecvent întâlnită. De cele mai multe ori însă, această localizare nu este unică, pacientul prezentând şi alte leziuni specifice de psoriazis.

Clinic sunt prezente una sau mai multe macule eritematoase, foarte bine delimitate şi puțin scuamoase la bărbații necircumcizați. Diagnosticul este mai uşor de precizat la pacienții circumcişi sau dacă leziunile sunt acoperite de scuame.

Când leziunile sunt prezente doar la nivelul glandului biopsia este utilă, mai ales pentru a putea diferența psoriazisul glandului de o eritroplazie.

Eritem pigmentar fix

Când este situat pe gland eritemul pigmentar fix îmbracă o formă buloasă. De multe ori diagnosticul este pus tardiv iar leziunile postbuloase suprainfectate pot preta la confuzia cu o balanită infecțioasă.

Medicamentele incriminate cel mai frecvent în producerea bolii sunt: amidopirina, fenacetina, sulfamidele, fenolftaleina, halogenii, ciclinele.

Afte

Aftele se prezintă ca mici ulcerații rotunjite, dureroase, pe un fond gălbui sau de culoarea untului, cu marginile bine delimitate şi evidențiate de o lizieră eritematoasă. Uneori aftele pot fi de aspect necrotic, profunde, chiar mutilante, vindecându-se de cele mai multe ori cu cicatrice. Aftele genitale care asociază şi afte bucale realizează tabloul clinic de aftoză bipolară izolată sau în cadrul maladiei Behçet.

Sindrom Fiessinger-Leroy-Reiter

Balanita eritemato-scuamoasă şi circinată poate fi revelatoare pentru acest diagnostic, mai ales în formele veneriene cauzate de infecția cu *Chlamydia trachomatis*. Când se localizează perimeatal îmbracă o formă acută de boală, asociindu-se de la început cu sindromul uretro-conjunctivo-sinovial. Alteori, o balanită cronică poate complica tardiv evoluția acestui sindrom. S-au observat deasemenea eroziuni bucale şi leziuni pustuloase palmo-plantare asociate la tabloul clinic clasic al bolii.

Dermatoze buloase

Dermatozele buloase se localizează relativ rar la nivelul mucoasei glandului, exceptând formele clinice severe de eritem polimorf, în special ectodermoza pluriorificială încadrată astăzi ca eritem polimorf bulos cu interesare exclusiv mucoasă.

Maladiile buloase auto-imune (pemfigusul vulgar, pemfigoidul bulos, epidermoliza buloasă dobândită şi dermatoza cu Ig A) sunt de obicei caracterizate prin aspectul clinic al leziunilor cutanate, dar uneori pot fi limitate doar la nivelul mucoasei genitale masculine. În aceste cazuri diagnosticul pozitiv este dificil şi se stabileşte cu certitudine prin teste de imunofluorescență. Pemfigoidul cicatricial prezintă atingere genitală în 20-35% din cazuri, fiind responsabil doar excepțional de fimoză sau stenoză uretrală, ambele secundare atrofiilor şi sinechiilor balanoprepuțiale. Pemfigusul benign familial Hailey-Hailey poate îmbrăca aspectul unei dermatoze erozive refractare la tratament.

3. Dermatoze genitale masculine specifice

Balanita cu plasmocite Zoon

Balanita Zoon este o balanită cronică circumscrisă benignă, se caracterizează printr-un important infiltrat inflamator plasmocitar şi apare în exclusivitate la bărbații necircumcizați, cu vârsta între 40 şi 80 de ani. Etiologia bolii este încă incomplet elucidată. S-a luat în discuție ipoteza de balanită cronică iritativă la pacienții necircumcizați, apărută pe un teren inflamator particular. Dintre factorii favorizanți menționăm căldura, fricțiunea,

traumatismele locale şi igiena intimă necorespunzătoare. Responsabilitatea infecției cu HPV (human papiloma virus) în producerea balanitei este o teorie abandonată în prezent.

În cele mai multe cazuri balanita realizează o imagine „în oglindă" pe fața internă a prepuțului, de culoare brun-roşcată sau roşie-purpurie, bine delimitată şi fixă. Imaginea este foarte evocatoare pentru diagnostic când suprafața ei este netedă, strălucitoare, umedă, lăcuită. Suprafața lezională poate fi erozivă, burjonată, vegetantă sau chiar purulentă. Pruritul este moderat şi inconstant. Glandul şi prepuțul sunt interesate în peste 50% din cazuri, în schimb şanțul balano-prepuțial este atins foarte rar. În literatura de specialitate au fost descrise şi forme multiple sau atipice de balanită Zoon. Evoluția bolii este cronică (mai mult de 10 ani) şi fără simptomatologie zgomotoasă. Biopsia este gestul de primă intenție în elucidarea diagnosticului.

Diagnosticul diferențial se face în primul rând cu carcinoamele *„in situ"* (eritroplazia Queyrat şi boala Bowen) şi cu balanitele cronice nespecifice. Mai pot fi luate în considerare şi alte afecțiuni dermatologice: eritem pigmentar fix medicamentos, psoriazis, lichen plan, sifilis secundar, candidoză, sindrom. Fiessinger-Leroy-Reiter. Unii autori consideră balanita lichenoidă telangiectazică şi purpurică ca fiind o formă de balanită Zoon cu infiltrat plasmocitar moderat.

Tratamentul radical este circumcizia cu vindecare în câteva săptămâni. De altfel, circumcizia reprezintă şi cea mai eficientă metodă de prevenție alături de igiena locală zilnică riguroasă. Tratamentele topice sunt puțin eficace şi nu previn recidivele. S-au notat totuşi rezultate interesante cu butiratul de clobetasol. Laserul CO_2 a fost încercat în câteva cazuri.

Lentiginoza sau melanoza glandului

Maculele hiperpigmentare dobândite ale glandului nu sunt foarte rare şi au fost încadrate drept lentigine. Ele sunt neregulate ca formă, dimensiune şi culoare (cel mai frecvent sunt brun-maronii). Este vorba probabil de o hiperpigmentare melanocitară esențială a mucoaselor.

Trebuie luat în considerare diagnosticul diferențial extrem de dificil al acestor lentigine cu melanomul acrolentiginos al glandului, frontiera dintre cele două entități nefiind bine definită. Potențialul biologic al acestor leziuni şi tratamentul lor nu sunt încă complet edificate. Este citat în literatura de specialitate tratamentul cu laser al unui caz de melanoză extensivă a glandului.

4. Leziuni premaligne sau maligne

Carcinoame *„in situ"*

Boala Bowen

Maladia Bowen este considerată o formă de carcinom intraepitelial şi interesează în special bărbații cu vârsta peste 50 ani.

Boala debutează printr-o placă solitară, roşie şi crustoasă la nivelul mucoasei genitale. Pot fi prezente uneori leziuni verucoase, leucoplazice, nodulare, pigmentare sau ulcerate.

Diagnosticul clinic este adesea dificil, verificarea histologică asigurându-ne de absența microinvaziilor. În 20% din cazuri boala poate progresa către un carcinom scuamocelular (CSC) invaziv. Diagnosticul diferențial se face cu leziunile mucoasei genitale din cadrul altor afecțiuni dermatologice: psoriazis, lichen plan, lichen scleros, boală Paget, balanită Zoon, leucoplazie, CSC invaziv.

Tratamentul indicat este exereza chirurgicală cu margini de siguranță de 5mm. În literatura de specialitate sunt menționate şi alte modalități de tratament, în funcție de mijloacele terapeutice avute la dispoziție, complianța pacientului cât şi unele comorbidități asociate:

- chirurgie Mohs;
- terapie laser (cu rezultate bune dar fără posibilitatea controlului histologic);
- radioterapie (la pacienții cu stare generală influențată, la care intervenția chirurgicală pune probleme sau la cei care refuză o astfel de intervenție);
- aplicații de 5-fluorouracil sau imiquimod, fără rezultate spectaculoase.

Dacă tratamentul se instituie precoce prognosticul va fi unul favorabil. Supravegherea pacienților postterapie este obligatorie.

Eritroplazia Queyrat (carcinomul intraepitelial al glandului)

Boala se manifestă clinic ca o balanită cronică cu tendință la extindere continuă. Aspectul clinic este puțin specific: pată de culoare roşu aprins, netedă, lucioasă, bine delimitată, unică sau multiplă, rezistentă la tratamentele locale aplicate. Leziunile pot fi localizate pe gland, coroana glandului sau pe fața internă a prepuțului. Tardiv în evoluție ele pot deveni verucoase, indurate sau ulcerate. Transformarea malignă în CSC invaziv este mai frecventă decât în cazul bolii Bowen (10-30%) iar ganglionii regionali sunt afectați în 20% din cazuri. Diagnosticul diferențial vizează papuloza bowenoidă şi condyloma latum. Biopsia leziunilor suspecte facilitează întotdeauna diagnosticul de certitudine.

Tratamentul recomandat este exereza chirurgicală. Unii autori au administrat cu succes 5-fluorouracil topic dar iritarea mucoasei a constituit un efect secundar deloc de neglijat. Alte metode terapeutice încercate au fost: electrocoagularea, crioterapia, laserterapia. Supravegherea anuală a pacienților este obligatorie în eventualitatea riscului de recidivă.

Papuloza bowenoidă

Această afecțiune este cauzată de infecția genitală cu HPV şi prezintă un tablou histologic particular. Boala este frecvent întâlnită la bărbații tineri cu partenere sexuale multiple (partenere infectate cu HPV sau chiar cu neoplazii

cervicale „*in situ*"). La fel ca şi în boala Bowen, cel mai frecvent implicat este HPV 16. Leziunile sunt papule mici, multiple, rozii, uşor scuamoase. Mucoasa genitală este rar interesată. Uneori leziunile pot îmbrăca un aspect verucos sau pot fi grupate în plăci.

Evoluția bolii este favorabilă, uneori cu rezoluția spontană a leziunilor. La pacienții vârstnici sau imunocompromişi leziunile se pot transforma în timp, luând aspect de boală Bowen sau chiar de CSC. Modalitățile terapeutice admise în prezent sunt: excizia locală chirurgicală, laser CO_2, electrocoagularea, crioterapia, aplicații de acid tricloracetic sau imiquimod.

Boala Paget extramamară - genitală

Maladia Paget genitală se prezintă din punct de vedere clinic sub forma unei plăci eritematoase, zemuinde, de obicei solitară şi bine delimitată, rezistentă la tratamentele topice administrate. Biopsia mucoasă este în măsură să precizeze diagnosticul de certitudine (acantoză epidermică, uneori ulcerație epidermică, celule Paget mari, clare ce migrează intraepidermic, interesare frecventă a dermului şi anexelor).

Întotdeauna trebuie cercetată existența unei neoplazii interne, mai ales urinară sau de prostată.

Excizia chirurgicală este dificilă deoarece leziunile sunt adesea multifocale (la examenul histologic). Radioterapia rămâne astfel metoda terapeutică de elecție. Pacienții vor fi supravegheați regulat şi cu atenție, atât din punct de vedere al atingerii cutanate cât şi din prisma posibilității coafectării sistemice.

Balanita pseudoepiteliomatoasă keratozică şi micacee

În prezent această afecțiune este încadrată în rândul dermatozelor precanceroase, evoluând frecvent spre un carcinom verucos invaziv. Este întâlnită mai ales la bărbații cu vârsta peste 60 de ani, necircumcizați sau circumcizați tardiv.

Aspectul clinic este caracteristic, cu leziuni scuamoase hiperkeratozice (scuamă groasă, albicioasă, micacee), bine delimitate, la nivelul glandului şi şanțului balano-prepuțial. Uneori scuamele în exces pot mima un proces tumoral. Glandul şi prepuțul îşi pierd elasticitatea şi se instalează frecvent o balanopostită, eventual cu fimoză asociată.

Examenul anatomo-patologic evidențiază acantoză cu papilomatoză importantă şi hiperkeratoză ortokeratozică pseudocarcinomatoasă. Nu există mitoze. Membrana bazală este intactă iar dermul papilar este sediul unui infiltrat inflamator limfocitar. Hiperplazia epidermică cu îngroşarea crestelor epidermice sugerează asocierea cu un carcinom sau chiar transformarea malignă propriu-zisă. Diagnosticul diferențial se face în primul rând cu CSC. Trebuie avută în vedere şi posibilitatea unei condilomatoze gigante.

Boala poate evolua ani în şir fără modificarea aspectului clinic.

Tratamentul de elecție pentru formele localizate de boală este exereza chirurgicală. Alte indicații terapeutice sunt: radioterapia (poate favoriza apariția unui carcinom verucos), criochirurgia sau aplicațiile de 5-fluorouracil. Supravegherea pacienților pe termen lung este obligatorie.

Carcinoame invazive

Carcinomul scuamocelular

CSC reprezintă 95% din tumorile peniene maligne. El are un înalt grad de malignitate şi trebuie diferențiat de carcinomul verucos cu localizare genitală. Vârsta medie la care este diagnosticat este de 50 de ani. Carcinoamele peniene sunt extrem de rare la bărbații circumcizați în prima copilărie.

Printre factorii predispozanți esențiali se numără fie un prepuț lung şi strâns, (± fimoză), fie lipsa igienei locale sau uneori prezența unei balanite cronice persistente.

Rolul oncogen al HPV (în special HPV 16) este important, mai ales la bărbații tineri. Ar exista astfel 2 tipuri distincte de CSC al penisului:

- CSC cu etiologie virală, la subiecții tineri, cu posibilă transmitere pe cale sexuală şi cu posibila prezență a carcinomului de col uterin la parteneră;
- CSC cu etiologie neprecizată, întâlnit la persoanele în etate.

Alți factori de risc implicați în patogenia bolii sunt:

- fumatul – rol controversat;
- imunodepresia secundară transplantului de organe;
- tratamentul psoriazisului (PUVA sau UVB).

Deşi CSC survin şi pe leziuni precanceroase (carcinoame *„in situ”*), în majoriatatea cazurilor leziunile sunt primare („de novo”).

Clinic, CSC se prezintă cel mai adesea sub forma unei plăci indurate sau/şi ulcerate sau a unei proliferări vegetante şi doar foarte rar, sub formă infiltrată sau superficială. Uneori, în momentul diagnosticării boala este deja avansată, cu distrucție locală importantă ce contrastează cu absența durerii. Cel mai frecvent este atins glandul iar apoi, în ordine descrescătoare prepuțul, glandul şi prepuțul, coroana glandului, respectiv teaca penisului.

De multe ori un CSC poate coexista cu un proces cronic inflamator (leucoplazie, lichen scleros sau eritroplazie Queyrat). Tumora se poate extinde la corpii cavernoşi, uretra terminală sau la distanță, prin circulația limfatică. Metastazele ganglionare sunt frecvente în timp ce atingerile sistemice sunt foarte rare.

Factorii de prognostic nefavorabil sunt reprezentați de dimensiunea tumorii, prezența metastazelor ganglionare de vecinătate (inghinale), caracterul slab diferențiat sau nediferențiat al tumorii, cât şi de instituirea unui tratament inițial neadecvat.

Mortalitatea în cazul CSC rămâne ridicată, cu o rată globală de supraviețuire la 5 ani de 70-80%.

Tratamentul în CSC cu leziuni mici trebuie să fie pe cât posibil conservator. În toate celelalte cazuri de CSC amputarea parțială sau totală este tratamentul de elecție. Pentru limitarea exerezei se recurge la chirurgie Mohs, acolo unde este posibilă realizarea ei. O problemă nesoluționată până în prezent este aceea a iradierii profilactice sau a explorării ganglionare sistematice în cazul tumorilor voluminoase sau cu prognostic nefavorabil. Dacă adenopatia regională este absentă pacientul va fi supravegheat din trei în trei luni, adenopatiile putându-se constitui într-un interval scurt de timp.

Dacă există adenopatii se indică adenectomie cu examen histopatologic extemporaneu. În caz de pozitivare se recurge la evidare ganglionară completă urmată de iradiere complementară. În cazul metastazelor la distanță se recurge la chimioterapie.

Carcinomul verucos al penisului

Reprezintă o formă anatomo-clinică particulară de CSC, cu malignitate scăzută dar cu agresivitate locală importantă. Această entitate se aseamănă cu tumora Buschke-Löwenstein.

Invazia loco-regională poate fi semnificativă, tumora devenind inextirpabilă. Recidivele locale sunt frecvente. Metastazele ganglionare existente rămîn staționare în evoluție. Metastazarea viscerală este excepțională.

Carcinomul verucos poate fi urmarea unor fenomene inflamatorii cronice, acțiunii cancerigene a substanțelor chimice sau a infecțiilor cu HPV. Ca şi în cazul tumorii Buschke-Löwenstein tehnicile de hibridare moleculară au pus în evidență prezența ADN-ului HPV 6 şi 11 în țesutul tumoral sau al metastazelor tumorale.

Tratamentul de elecție este cel chirurgical. Când poate fi efectuată, exereza completă este suficientă. Totuşi, uneori, amputarea penianã nu poate fi evitată. Chimioterapia poate permite regresia tumorală simplificând astfel gestul chirurgical.

Melanomul penian

Melanomul penian este o tumoră rară, cu prognostic nefavorabil. El reprezintă un procent de 0,1% din totalul melanoamelor.

Cel mai frecvent leziunea este pigmentară, reliefată sau nu, uneori nodulară, deseori ulcerată şi sângerândă. În unele cazuri tumora poate fi acromică. În momentul diagnosticului diametrul leziunii este în medie de 1 cm. Localizarea cea mai frecventă este pe gland, apoi pe prepuț, meatul uretral, teaca penisului şi şanțul balano-pepuțial.

Diagnosticul de melanom penian este deseori tardiv din cauza ezitării pacienților de a se prezenta la medic (din motiv de pudoare) sau din cauza absenței examinărilor sistematice a regiunii genitale de către medicul curant. De altfel, întârzierea diagnosticului poate fi urmarea unor erori de diagnostic (leziuni etichetate drept benigne sau infecțioase) şi explică procentajul ridicat

de melanoame cu extindere în profunzime şi cu atingere ganglionară regională încă din fazele incipiente ale bolii.

Nu există un consens în ceea ce priveşte bilanțul preterapeutic dar trebuie respectat protocolul general pentru orice tip de melanom: ecografie abdomino-pelvină, radiografie toracică sau CT.

Singurii factori de risc pentru melanomul penian sunt melanozele preexistente şi nevii. Orice leziune atipică peniană trebuie biopsiată. Diagnosticul diferențial cu melanoza simplă peniană este dificil de realizat. Melanozele peniene au o evoluție benignă şi se aseamănă din punct de vedere clinic şi histologic cu melanoamele *„in situ”* şi chiar se pot transforma uneori în melanoame autentice. Conduita terapeutică în fața acestor leziuni este variabilă:

- supraveghere strictă clinică şi paraclinică;
- biopsii iterative;
- exereze complete nemutilante (acolo unde sunt posibile).

Tratamentul în stadiul local este chirurgical. Conduita chirugicală agresivă cu amputare peniană asociată cu chiuretare regională bilaterală nu se mai practică în mod curent. Exceptând leziunile glandului şi ale uretrei, în care amputarea cel puțin parțială este recomandată, în rest este suficientă exereza conservatoare cu margini de siguranță > 1 cm urmată de sutură directă sau grefare cutanată. Pentru melanoamele cu extindere în profunzime (> 1,5 cm) se asociază chiuretarea ganglionilor inghinali superficiali bilaterali. Tehnica ganglionului „santinelă” este încă în studiu şi pare să asocieze o morbiditate mai scăzută. Prognosticul în melanomul penian este de departe unul defavorabil.

Dermatoze genitale feminine

Vulva este reprezentată din punct de vedere anatomic de ansamblul organelor genitale externe şi anume: muntele pubian, labiile mari, labiile mici, vestibulul vaginal, organele erectile (clitoris, bulbii vestibulari) şi glandele vulvare.

Uneori vulva poate îmbrăca aspecte fiziologice particulare care de multe ori sunt interpretate eronat drept patologice:

- granulațiile Fordyce sunt glande sebacee ectopice, situate la nivelul chorionului superficial, au dispoziție aproape întotdeauna simetrică, pe labiile mici, fața internă a labiilor mari şi în şanțul interlabial. Din punct de vedere clinic leziunile sunt micropapule gălbui, uneori fiind grupate în plăci.
- papilomatoza vestibulară este întâlnită la peste 1/3 din femei. Leziunile sunt translucide, filiforme şi dispuse simetric pe fețele interne ale labiilor mici, uneori cu extindere la întreg vestibulul vaginal. Trebuie de avut în vedere diagnosticul diferențial cu condiloamele acuminate (vegetațiile veneriene).

- Cele mai multe studii de literatură au demonstrat absența implicării virusului papilomului uman (HPV) în etiopatogenia bolii.

După instalarea menopauzei, atât granulațiile Fordyce cât şi papilomatoza fiziologică vestibulară dispar progresiv.

1. Leziuni vulvare post-traumatice (de origine mecanică)

Fisuri himeniale mecanice

Acestea interesează femeile tinere, primipare şi sunt responsabile de dispareunia secundară.

Locul de producere a fisurilor corespunde zonelor de ruptură a himenului în cursul deflorării. Femeile prezintă durere şi uneori hemoragii postcoitale situate întotdeauna în acelaşi loc. Leziunile cicatrizează de obicei spontan între contactele sexuale, dar recidivează frecvent. Ca tratament este propusă de unii autori incizia chirurgicală radială dar rezultatele rămân a fi confirmate la un număr mai mare de paciente.

Varicele vulvare sunt dilatații anormale ale rețelei venoase vulvare (labiile mici şi mari), cel mai frecvent dezvoltându-se unilateral. Venele vulvare nu prezintă valvule şi implicit sunt sensibile la impregnația cu estrogeni sau la orice alte modificări hormonale.

Varicele vulvare apar în cursul sarcinii sau imediat după menopauză. De altfel ele constituie apanajul gravidității dar pot să persiste şi după naştere (3-5 săptămâni).

Cel mai adesea sunt asimptomatice. Foarte rar se pot complica cu tromboză şi ruptură mecanică / spontană, dar fără sângerări importante.

Când sunt simptomatice (durere locală sau dispareunie) este indicată sclerozarea sau ligaturarea lor. În sarcină sunt indicate gesturi minime: venotropice, clinostatism, compresie în scop antalgic.

2. Leziuni vulvare caustice (alergice)

Aceste leziuni apar adesea în contextul unei igiene exagerate, cu utilizarea de produse iritante şi chiar alergizante (săpunuri, geluri de spălare, soluții antiseptice, deodorante, parfumuri, absorbante zilnice etc.). Clinic se manifestă ca o vulvită pruriginoasă, fie exudativă ± suprainfectată, fie eritematoasă şi uscată. Topicele pe bază de amoniu cuaternar, triclocarbanul şi coloranții din grupa trifenilmetanului pot produce reacții caustice la aplicarea lor pe mucoasa genitală. De asemenea asocierea unui derivat halogenat (în special iod) cu un derivat mercurial poate cauza ulcerații postcaustice grave.

Foscarnetul, un antiviral prescris în herpesul genital rezistent la aciclovir poate produce ulcerații genitale ce trebuie deosebite clinic de leziunile primare de herpes genital.

Dermatitele de contact pot constitui factorul declanşator al unei vulvite sau pot complica o vulvită infecțioasă sau una secundară unei alte dermatoze. Agenții responsabili de o asemenea dermatită pot fi latexul din prezervative,

anestezicele de contact, coloranții, topicele antibiotice sau antiseptice. Putem suspecta chiar şi o dermatită de contact la dermatocorticoizi în absența ameliorării unei dermatoze tratate topic cu corticoizi.

Reacția alergică la spermă intră în discuție în cazul unei vulvo-vaginite cronice, fără o cauză evidentă, la femei tinere active sexual. Este o reacție de hipersensibilitate imediată dirijată împotriva antigenelor glicoproteice din spermă ce survine în decurs de câteva ore până la câteva zile de la raportul sexual incriminat.

3. Vulvite infecțioase

Infecţii bacteriene

- Infecția cu *Pseudomonas aeroginosa* are tropism particular pentru regiunile bogate în glande apocrine (regiunea perineală şi labiile mari). Aspectul clinic este asemănător cu cel din ectima gangrenosum.
- Infecția cu micobacterii

  Leziunile vulvare sunt ulcerații mici, dureroase apărute în contextul tuberculozei uro-genitale. Şancrul tuberculos de inoculare se diferențiază de restul şancrelor prin marginile neregulate, absența infiltrației şi aspectul granulos, uneori necrotic al fundului ulcerației. Leziunea este puțin dureroasă, cel mai frecvent unică şi se însoțeşte de adenopatie satelită. Aceste şancre tuberculoase vulvare sunt transmise în urma contactelor sexuale infectante şi doar excepțional prin contaminare indirectă. Trebuie cercetați obligatoriu şi partenerii sexuali.
- Angiomatoza bacilară este o infecție sistemică declanşată de bacili Gram negativi, genul *Bartonella* caracterizată printr-o proliferare vasculară cutanată şi viscerală. Boala este frecvent observată la subiecții HIV pozitivi. Leziunile cutanate sunt papule eritemato-violacee, uneori ulcerate, noduli profunzi acoperiți de tegument normal sau eritematos.
- Vulvita cu streptococi
- Fasceita necrozantă şi gangrena progresivă bacteriană sinergică au o evoluție foarte rapidă iar starea generală a pacienților este influențată. Aceste afecțiuni grave pot fi favorizate de infecții urinare sau vulvo-vaginale, diabet zaharat, imunodepresia locoregională (radioterapia) sau generală (chimioterapia). Tratamentul trebuie să fie cât mai precoce instituit şi să asocieze exereza chirurgicală completă a țesuturilor necrotice, reechilibrare hidro-electrolitică şi cardio-vasculară, antibioterapie specifică (adaptată pentru germeni aerobi şi anaerobi).

Infecții virale

- Infecțiile cu poxvirusuri

  Leziunile de molluscum contagiosum pot să apară pe versantul cutanat al labiilor mari şi pe pielea adiacentă. La pacienții

imunodeprimaţi aspectul lezional poate deveni pseudovegetant sau tumoral.

Infecţii micotice şi parazitare

- Ficomicoza este o infecţie cauzată de unele ciuperci zigamicete (mucegaiuri) şi se manifestă clinic printr-o ulceraţie vulvară. Afecţiunea este mai frecventă la diabetici sau imunodeprimaţi;
- Amibiaza intestinală se poate însoţi uneori de leziuni vulvare ulcerate sau pseudotumorale;
- Filarioza limfatică are drept agent cauzal filaria lui Bancroft (*Wuchereria bancrojii*) şi poate sta la originea unui edem vulvar cronic recidivant;
- Bilarioza sau schizotomiaza cu *Schistosoma mansoni* se poate manifesta şi prin leziuni pruriginoase papulo-nodulare vulvare şi perianale;
- Criptococoza la pacientele HIV pozitive se poate manifesta clinic printr-o ulceraţie granulomatoasă vulvară asociată cu diseminare hematogenă sau infecţie urinară cu *Criptococus neoformans*.

4. Leziuni tumorale benigne vulvare

- Hemangioame
- Angiokeratoame Fordyce

  Acestea cresc în dimensiuni în cursul sarcinii şi pot deveni uneori dureroase, fiind necesară ablaţia lor prin electrocoagulare sau laser CO_2.
- Limfangioame – frecvente în adolescenţă şi la femeile tinere;
- Limfangectazii – pot surveni la mai mulţi ani postradioterapie pentru un carcinom uterin. Leziunile au un aspect pseudocondilomatos, fiind de multe ori greşit diagnosticate drept condiloame acuminate. Tratamentul sistemic cu penicilină este recomandat pe termen mai lung, crioterapia fiind terapia locală propusă.
- Tumoră glomică – poate sta la originea unei dispareunii instalate tardiv.

- Hidrosadenită

  La femei este mai frecventă localizarea inghinală a leziunilor, cu posibilitatea extinderii lor la nivelul labiilor mari. Clinic leziunile sunt constituite din noduli inflamatori, dureroşi cu evoluţie spre fistulizare. Ca opţiuni terapeutice, de primă intenţie sunt exereza chirurgicală în ansamblu a zonei afectate (niciodată leziune cu leziune) sau vaporizarea cu laser CO_2, cu cicatrizare ulterioară dirijată. Tratamentul medicamentos este descurajant (retinoizi, antibiotice, acetat de

ciproteron). În literatura de specialitate a fost descrisă şi posibilitatea transformării maligne a leziunilor de hidrosadenită.

- Boala Recklinghausen

  În cadrul acestei maladii putem întâlni leziuni şi la nivel vulvar: tumoră infiltrantă de labii mari, mici nevroame plexiforme, neurofibroame, pete café au lait sau schwanoame. Când leziunile sunt întâlnite doar la nivel vulvar se discută despre forma segmentară de boală, riscul de transmitere genetică în aceste situații nu este bine cunoscut. Se va solicita obligatoriu consult oftalmologic pentru decelarea unor eventuali noduli Lisch.

- Alte tumori
  - keratoacantoame;
  - tumori Abrikossoff;
  - leiomioame;
  - malacoplazie - leziune granulomatoasă pseudotumorală benignă, de etiologie incomplet elucidată, având ca factor favorizant o infecție urinară şi care este întâlnită frecvent la femeile imunocompromise;
  - nevul alb spongios – leziunea se instalează de obicei în copilărie dar poate fi prezentă uneori şi de la naştere. Este un înveliş papilomatos, albicios ce se poate extinde la întraga vulvă. Nu au fost descrise cazuri în literatură de remisie spontană şi nici de transformare malignă a nevului.

Leziuni specifice

- hidradenoamele papilifere sunt tumori apocrine benigne, adesea izolate localizate de elecție în regiunea perineo-vulvară;
- endometrioza cu localizare vulvară constă în mici noduli angiomatoşi ce sângerează frecvent şi care trebuie diferențiați de angiokeratoame. Localizarea de elecție este la nivelul cicatricilor post epiziotomie. Este obligatoriu şi un bilanț ginecologic clinico-biologic.

5. Leziuni melanice vulvare

Majoritatea leziunilor pigmentare genitale sunt de natură benignă. De multe ori un melanom lentiginos vulvar poate fi asemănat din punct de vedere clinic cu leziunile melanice benigne specifice ale mucoasei genitale (melanoze, lentiginoze). Leziunile melanice vulvare se clasifică în:

Leziuni melanice unice sau tumorale

- prin proliferare melanocitară
  - melanoame;

- nevi nevocelulari

  În măsura în care este posibil se indică exereza lor chirurgicală ținând cont de faptul că 10-20% dintre melanoamele vulvare survin pe nevi nevocelulari.
- lentigo-uri: macule intens pigmentare, bine delimitate, izolate, cu diametrul sub 5 mm. Evoluția lor este benignă. Diagnosticul diferențial trebuie făcut la femeia tânără cu nevul nevocelular iar la femeia aflată la menopauză cu debutul unui melanom malign.

- prin proliferare epitelială cu hiperpigmentație melanică (depozite de melanină în keratinocite)
  - leziuni cauzate de infecția cu HPV (condiloame sau papuloza bowenoidă);
  - carcinoame bazocelulare;
  - veruci seboreice

Leziuni melanice plane şi multiple

Pigmentații simetrice

Aceste pigmentații survin în contextul unei afecțiuni dermatologice bine precizate:

- pigmentații de natură rasială la nivelul labiilor mici, la femeile cu fototip cutanat IV şi V;
- pigmentații postinflamatorii, în decursul unor afecțiuni vulvare inflamatorii (de ex.: lichen scleros);
- pigmentații posttraumatice, în cursul naşterii sau în cursul unei intervenții (de ex.: laser CO_2);
- lentiginoză cutaneo-mucoasă asociată cu plurimalformații (de ex.: sdr. Peutz-Jeghers-Touraine, sdr. lentiginelor multiple, sdr. LEOPARD, sdr. NAME, sdr. LAMB);
- pigmentații mucoase, în cursul unor maladii endocrine (de ex.: boala Addison).

Pigmentații asimetrice

Cu excepția pigmentațiilor asimetrice posttraumatice orice altă leziune melanică plană sau multiplă, asimetrică, cu contur neregulat şi colorație neomogenă trebuie obligatoriu biopsiată. Fragmentul se recoltează din zona cea mai pigmentată. Astfel vom putea exclude cu certitudine diagnosticul de melanom lentiginos.

- Melanoza vulvară

  Clinic leziunile mucoase sunt macule colorate variabil, izolate sau confluente, cu margini relativ regulate. Pe plan histologic s-au evidențiat depozite de melanină în keratinocite dar fără proliferare keratinocitară. Evoluția bolii este benignă.
- Lentiginoza vulvară

  Aspectul clinic este asemănător cu cel din melanoză. La examenul histologic se observă o hiperplazie melanocitară, dar fără atipii celulare. Boala poate evolua spre un melanom lentiginos. Tocmai în acest sens,

dacă la examenul histologic al leziunii se evidențaiză o hiperplazie melanocitară este absolut obligatorie a doua biopsie pentru a exclude diagnosticul de melanom lentiginos.

6. Vulvita Zoon

Vulvita Zoon este o stare eritroplazică cronică ce se menține benignă. Etiopatogenia afecțiunii este încă necunoscută. Debutul bolii este insidios şi progresiv prin apariția la nivelul vestibulului vaginal a uneia sau mai multor plăci eritematoase fixe (culoare variabilă: roşu aprins, roşu maroniu sau de aspect echimotic). Această tentă este dată de către depozitele de fier de la nivelul dermului. Cel mai frecvent leziunile sunt bilaterale şi simetrice, plane, neinfiltrate, cu suprafața netedă, strălucitoare şi cu margini rău delimitate. În plan histologic leziunile asociază un infiltrat plasmocitar şi anomalii vasculare, dar nu de tip vasculitic.

Examenul histologic este cel ce ne permite a diferenția o vulvită Zoon (eritroplazie benignă) de boala Bowen - forma eritroplazică (eritroplazia Queyrat) şi de maladia Paget vulvară.

Caracteristica evolutivă a acestei boli este rezistența la tratamentul medical şi/sau chirurgical. Uneori, când leziunile survin la vârsta menopauzei tratamentul local hormonal poate ameliora simptomatologia, dacă ea există.

7. Leziuni tumorale maligne

Carcinoamele epidermoide vulvare reprezintă aproximativ 90% din leziunile tumorale maligne vulvare şi apar pe următoarele leziuni precanceroase:

- leziuni displazice nediferențiate (bowenoide) – boala Bowen clasică a femeii aflate la menopauză sau mai rar papuloza bowenoidă întâlnită la femeile tinere;
- leziuni displazice diferențiate (bazale) – leziuni leucoplazice sau eritroleucoplazice ce se suprapun de cel mai multe ori peste un lichen scleros vulvar netratat sau tratat necorespunzător.

Boala Paget vulvară are o incidență crescută la femeile aflate la menopauză şi reprezintă markerul paraneoplazic al unui carcinom genital de vecinătate (col uterin, anexe) şi/sau al unui adenocarcinom (vezical, uretral sau rectal) la femeile cu hiperandrogenism.

Clinic boala se prezintă sub forma unor plăci eritroplazice la nivelul labiilor mari (foarte rar pe labiile mici), de obicei unilaterale, foarte bine delimitate, uşor infiltrate şi proeminente. Suprafața plăcilor este netedă, lucioasă, erozivă/discret papilomatoasă, uneori acoperită de pseudomembrane.

Aspectele histopatologice prezintă ca element specific celula Paget extramamară, în stratul malpighian (rotund-ovalară, cu citoplasma clară, nuclei

mari, situați excentric). Pot fi întâlnite şi celule diskeratozice, asemănătoare cu cele din boala Bowen.

Evoluția bolii este lentă cu tendință la extensie sau recidive în lipsa unui tratament adecvat. Semnul care pledează pentru transformare malignă este infiltrația nodulară dură.

Carcinomul verucos vulvo-perineal (tumora Buschke-Loewenstein)

Carcinomul verucos este caracterizat prin malignitate locală, cu distrucția progresivă a țesuturilor subiacente. Tardiv în evoluție poate uneori să metastazeze marcând astfel transformarea într-un carcinom epidermoid invaziv. Tumora poate să apară oricând după pubertate.

La examenul histologic se evidențiază hiperplazie epitelială foarte bine diferențiată dar fără atipii citonucleare.

Trebuiesc practicate mai multe biopsii profunde din diferite zone tumorale cu scopul de a cerceta posibilitatea de transformare a tumorii în carcinom epidermoid invaziv, fapt confirmat la examenul histologic de ruptura membranei bazale şi prezența atipiilor citonucleare.

Melanomul vulvar

Melanomul cu localizare vulvară reprezintă 5-10% din neoplaziile vulvare şi 3-5% din melanoamele femeii.

Melanomul acrolentiginos este cea mai întâlnită formă de melanom cu această localizare.

Histiocitoza vulvară cu celule Langerhans

Maladia corespunde unei proliferări histiocitare (histiocite Langerhans) în interiorul unui granulom eozinofilic periorificial vulvar. Este o afecțiune destul de rară evoluând fie în cadrul unei histiocitoze generalizate, fie izolat fără alte atingeri sistemice. Clinic, sunt prezente eroziuni/ulcerații vulvare, bilaterale, uneori simetrice, de aspect aftoid şi cu diametrul mai mic de 1cm, adesea dureroase.

Uneori se poate întâlni o singură ulcerație de dimensiuni mai mari, necrotică sau nu, cu baza indurată, însoțită de ulcerații liniare în regiunea genito-anală şi de edem dureros vulvar şi perineal.

Alte tumori maligne: sarcoame de părți moi (tumora Darier-Ferrand, miosarcoame, liposarcoame etc).

8. Alte afecțiuni dermatologice cu localizare vulvară

Lichen plan

Atingerea mucoasei genitale în lichenul plan este destul de rară. Femeile aflate la vârsta menopauzei nu mai sunt susceptibile să dezvolte un lichen plan genital.

La nivelul semimucoasei şi mucoasei genitale leziunile sunt asemănătoare cu cele din lichenul plan bucal (papule albicioase, de aspect leucoplazic, dispuse sub formă de rețea sau grupate în plăci mici). În formele stabile de boală leziunile sunt asimptomatice şi adesea izolate, în timp ce formele active de lichen plan genital asociază eritem, eroziuni şi simptomatologie zgomotoasă (senzație de arsură, durere, dispareunie). În evoluție pot să apară sinechii ale labiilor mici, fie unindu-se între ele şi micşorând sau închizând orificiul vestibular, fie unindu-se cu labiile mari adiacente.

Evoluția leziunilor mucoase de lichen plan şi în special a celor erozive este cronică şi recidivantă. Apariție unui carcinom epidermoid pe leziunile de lichen plan genital a fost excepțional raportată.

Tratamentul lichenului plan mucos este unul paleativ, nepermițând vindecarea definitivă.

Lichen scleros vulvar (LSV)

Prevalența exactă a bolii nu este cunoscută. Cea mai frecventă localizare este cea ano-genitală. Boala este întâlnită la femei, în perioada peri- şi postmenopauză şi se asociază frecvent cu maladii autoimune (de ex.: peladă, vitiligo, tiroidită etc.). Simptomatologia este dominată de prurit de intensitate variabilă permanent sau inconstant, senzație de arsură vulvară ± dispareunie. Uneori LSV poate fi asimptomatic şi descoperit întâmplător cu ocazia unui consult ginecologic de rutină.

Aspecte clinice în LSV

- Modificări de culoare ale mucoasei vulvare:
  - albă, sidefie, strălucitoare (LSV atrofic);
  - albă/gălbuie, mată (LSV hiperplazic sau lichenificat);
  - hipopigmentată (albă, vitiligoidă);
  - hiperpigmentată (postinflamator).
- Modificări ale anatomiei vulvare:
  - sinechii interlabiale cu posibila dispariție a labiilor mici;
  - sinechii clitoridiene;
  - sinechii posterioare ale labiilor mici cu formarea de bride posterioare;
  - tardiv în evoluție – dispariția completă a reliefului anatomic al mucoasei vulvare.

Examen histologic

- atrofie epidermică;
- hialinizare în bandă mai mult sau mai puțin densă la nivelul chorionului superficial;
- infiltrat inflamator limfocitar de intensitate variabilă.

Evoluție

Evoluția LSV este cronică şi recidivantă. Riscul evolutiv este dominat de transformarea într-un carcinom epidermoid vulvar şi este estimat de unii autori la aproximativ 5% din cazuri.

Tratament

Dermatocorticoizii slabi potenți (clasa I) reprezintă astăzi tratamentul de primă intenție. Se pot asocia şi retinoizi p.o. în cure scurte şi mai ales la femeile aflate la menopauză (de ex.: acitretin 0,5mg/kg/zi).

Pimecrolimus cremă 1% a fost folosit cu rezultate satisfăcătoare la unele paciente.

Tratamentul medicamentos conduce la remiterea simptomatologiei şi limitează atrofia, dar nu este eficace în caz de bride sau stenoze deja constituite. În astfel de cazuri tratamentul recomandat este chirurgical, de corecție a defectelor anatomice secundare LSV.

Exereza chirurgicală se impune în caz de leziuni leucoplazice sau erozive rezistente la tratamentele medicamentoase, cât şi în caz de carcinom epidermoid la debut.

Afte genitale, aftoza bipolară

Aftele genitale se asociază frecvent cu cele bucale realizând tabloul clinic al aftozei bipolare.

Ulcerul acut vulvar Lipschütz se caracterizează prin apariția uneia sau mai multor ulcerații vulvare la fete tinere, fără o cauză clară declanşatoare. Evoluția poate fi spontan favorabilă sau cu producerea de cicatrici mutilante.

Leziuni vulvare în contextul colagenozelor

Au fost descrise leziuni vulvare leucoplazice / erozive la paciente diagnosticate cu lupus eritematos clinic asimptomatic.

În cadrul sindromului Sjogren se poate instala şi uscăciunea mucoasei vulvo-vaginale.

Maladii buloase autoimune cu localizare vulvară

- Pemfigoid cicatricial;
- Pemfigus vulgar: eroziuni vulvare extinse, intens dureroase;
- Pemfigoid bulos şi dermatoză liniară cu Ig A.

Boala Chron cu localizare vulvară

- vulvită edematoasă şi fisurară cu evoluție în pusee, alteori cu caracter permanent;
- ulcerații dureroase, mai rar leziuni ulcero-vegetante;
- eroziuni vulvare;
- fistule sau abcese.

În 20% din cazuri aceste leziuni vulvare pot anunța debutul bolii Chron, leziunile digestive specifice instalându-se ulterior. Examneul histologic evidențiază un granulom de tip epitelioid.

Alte dermatoze ce evoluează şi cu atingere vulvară

- pyoderma gangrenosum;
- sindromul Fiessinger - Leroy - Reiter (plăci pustuloase vulvare foarte bine delimitate);
- eritemul polimorf bulos (erupție buloasă vulvară, recidivantă, adesea declanşată de herpesul genital);
- eritemul pigmentar fix (bulă izolată vulvară, cu caracter recidivant);
- keratoza lichenoidă striată (ulcerații vulvare).

9. Prurit vulvar. Lichenificare vulvară

Pruritul vulvar este un simptom întâlnit în numeroase infecții vulvare. Lichenificarea vulvară este întotdeauna secundară unui prurit cronic.

Frecvent aceste leziuni sunt întâlnite la nivelul labiilor mari, întinzându-se şi la nivelul tegumentelor adiacente. Pielea este mai groasă, edematoasă, cadrilată şi uscată.

Pruritul şi lichenificarea nu sunt specifice unei dermatoze anume.

Anamneza pacientului trebuie să fie țintită şi întotdeauna trebuie cercetată o posibilă cauză externă, fie alergică sau iritativă. Totuşi factorul extern poate fi luat în calcul doar în absența unei alte cauze evidente.

De asemenea, localizările vulvare din dermatita atopică, psoriazis, sau dermatita seboreică, în absența unui tratament specific se pot asocia în evoluție cu lichenificare. Tratamentul lichenificării vulvare se bazează pe aplicații de dermatocorticoizi.

Capitol XVII Dermatoze precanceroase şi tumori cutanate

Dermatoze precanceroase

Noțiunea de precancer defineşte o leziune cu risc semnificativ statistic de evoluție spre malignitate.

1.1. Dermatoze precanceroase cutanate

Provocate de agenți fizici

- **Keratoza actinică (solară sau senilă)**

Este cea mai frecventă leziune premalignă la rasa albă, afectând preponderent indivizi cu fototip I, II de piele şi cu expunere cumulativă la radiațiile solare, cu vârste peste 50 de ani. Mai poate surveni în condiții de imunosupresie la cei cu transplant de organe sau infectați cu HIV. Se manifestă clinic sub formă de pete/plăci net delimitate, gălbui- cafenii, cu suprafața keratozică aspră, de dimensiuni milimetrice până la câțiva centimetri diametru, localizate pe ariile fotoexpuse ale extremității cefalice şi membrelor. Obişnuit sunt prezente si alte semne de fotoîmbătrânire. Transformarea malignă în carcinom scuamocelular sau bazocelular este suspicionată în caz de infiltrare, ulcerare spontană şi creştere în dimensiuni.

Tratamentul constă în fotoprotecție, electrocauterizare, crioterapie, laser CO_2, chimioterapie topică (podofilotoxină, 5 fluorouracil cremă 5%), modificatori topici ai răspunsului imun (imiquimod cremă 5%), diclofenac 3% în 2.5% hialuronan gel, terapie fotodinamică cu acid aminolevulinic, peeling chimic şi dermabraziune.

- **Xeroderma pigmentosum**

Este o genodermatoză autosomal recesivă consecință a unui defect de reparare a ADN-ului alterat de radiațiile ultraviolete. Se caracterizează în principal prin fotosensibilizare cutanată, pigmentare cutanată, xerodermie, neoplazii multiple la vârste tinere şi evoluează în 3 stadii:

  - stadiul eritemato-scuamos în primul an de viață, cu fotosensibilizare marcată, fotofobie, conjunctivită şi pigmentare focală;
  - stadiul poichilodermic după vârsta de doi ani, cu apariția de macule pigmentare asemănătoare efelidelor (cutanat, oral) alternând cu macule acromice; telangiectazii, atrofie;

- stadiul trei se caracterizează prin apariţia de neoplazii benigne (angioame, papiloame, keratoacantoame) şi maligne (carcinoame bazo-, scuamo-celulare, melanoame, fibrosarcoame).

Condiţia poate asocia anomalii neurologice: oligofrenie, microcefalie, surditate, hipo- şi areflexie şi evoluează spre deces la vârste tinere. Tratamentul vizează fotoprotecţia topică şi sistemică precoce.

- **Radiodermita**

Este consecinţa iradierii cu particule α, β, γ, radiaţii X, electroni, neutroni, protoni. Din punct de vedere clinico-evolutiv se disting două tipuri:

- radiodermita acută – gradul I la 6-12 zile postiradiere cu eritem, edem, hiperkeratoză foliculară şi alopecie tranzitorie,gradul II cu eritem, edem şi alopecie definitivă şi gradul III cu ulceraţii fără tendinţă la epitelizare;
- radiodermita cronică - ca sechelă a unei radiodermite acute sau consecinţa efectului cumulativ al dozelor mici şi repetate de energie radiantă, manifestată prin placard trofic, telangiectatic, fibroză subcutanată, macule hiper- şi hipopigmentare; transformarea malignă survine în 10-30% din cazuri după mai mulţi ani de evoluţie.

- **Cicatricile postcombustionale, posttraumatice**

Se pot transforma mai frecvent în carcinom spinocelular (CSC).

Provocate de agenţi chimici

- **Keratozele arsenicale**

Sunt leziuni hiperkeratozice punctate palmoplantare ce survin la mai mulţi ani după expunerea la As anorganic şi au potenţial de conversie malignă în carcinom scuamocelular.

Keratozele de gudron

Se manifestă clinic prin leziuni hiperkeratozice foliculare, foliculite, comedoane, melanodermie pe faţa dorsală a mâinilor, treimii inferioare a antebraţelor, faţă, gât. Sursa gudronului este constituită de uleiurile de gresaj naftalenice sau antracenice. Aceste leziuni se transformă în CSC mai ales la nivelul feţei şi gâtului.

Dezvoltate pe disembrioplazii

- **Nevii nevocelulari (melanocitari)**

Sunt leziuni circumscrise, constituite din agregate de celule nevice sau melanocite. Celula nevică reprezintă un stadiu de dezvoltare al melanocitului, fiind o celulă primitivă care îşi păstrează abilitatea de a prolifera în teci sau cuiburi. Se manifestă clinic prin macule, papule, formaţiuni papilomatoase, verucoase, pediculate sau globuloase (en dome) de mărimi variabile, colorate cafeniu, brun, negru, albăstrui sau acromice. Nevii melanocitari sunt adesea congenitali dar pot apărea în primii trei ani de viaţă şi la pubertate şi rareori după vârsta de 30 de ani.

Din punct de vedere histologic nevii nevocelulari sunt joncționali (celule nevice în cuiburi şi teci în stratul bazal şi spinos inferior şi în dermul adiacent) - cel mai expuşi transformării maligne; compuşi (teci şi cordoane de celule nevice care pătrund şi în dermul papilar şi reticular superficial); intradermici – cel mai puțin expuşi transformării maligne (teci şi cordoane de celule nevice localizate în dermul mijlociu).

Conversia spre melanom este rară înaintea pubertății şi este suspicionată în cazul creşterii nevului în suprafață şi volum, modificării culorii, apariției de eroziuni sau ulcerații sau de leziuni satelite.

Formele clinice cu predispoziție mai mare spre conversie în melanom sunt lentigo-ul malign (lentigo senil, melanoza Dubreuihl) ce apare la femei vârstnice, pe față, cu aspect de maculă hiperpigmentară net delimitată cu creştere lentă şi risc de transformare în 30% din cazuri; nevii nevocelulari giganți piloşi prezenți de la naştere, cu risc de transformare in 60% cazuri în primii 10 ani de viață şi sindromul nevilor displazici – nevi nevocelulari bizari familiali, cu contur policiclic, neregulați, policromi, uşor reliefați.

- **Epidermodisplazia veruciformă**

Este o genodermatoză autosomal recesivă caracterizată printr-un răspuns imunologic anormal la HPV. Se manifestă clinic prin leziuni asemănătoare verucilor plane constituind plăci pe trunchi şi extremități, apărute în copilărie sau adolescență şi însoțite uneori de retard mintal, keratodermie palmoplantară, leziuni pitiriasis versicolor-like.

Riscul de transformare în CSC, CBC sau maladie Bowen este prezent în 20-30% din cazuri.

- **Neurofibromatoza Recklinghausen**

Este o genodermatoză autosomal dominantă complexă ce asociază leziuni cutanate şi tumori cu punct de plecare în SNC şi SNP. Există două variante genice: neurofibromatoza tip I (NF1) diagnosticată în prezența a două sau mai multe din criteriile următoare: 6 sau mai multe pete café au lait mai mari de 5 mm în perioada prepubertară şi mai mari de 15 mm la adult, două sau mai multe neurofibroame de orice tip sau un neurofibrom plexiform, efelide axilare sau inghinale, gliom optic, doi sau mai mulți noduli Lisch (hamartoame ale irisului), o leziune osoasă distinctă (displazie sfenoidală sau subțierea cortexului unui os lung) şi rudă de gradul I cu neurofibromatoză tip I şi neurofibromatoza tip II (NF2) diagnosticată în prezența unuia sau două din următoarele criterii: tumoră bilaterală a nervului VIII cranian şi rudă de prim rang cu NF2,sau tumoră unilaterală de nerv VIII sau două tumori de tip neurofibrom, meningiom, gliom si opacitate subcapsulară juvenilă posterioară.

Interesarea osoasă include pseudoartroză tibială, scolioză, hipertrofie osoasă localizată mai ales la față, defecte orbitale. Anomaliile neurologice sunt variate: ale nervului acustic (surditate), ale nervului optic (glioame), astrocitoame, meningioame, glioame intramedulare, ependimoame. Ele pot determina hipertensiune intracraniană, epilepsie, ataxie, etc.. Schwanoamele nervilor periferici şi cranieni constituie tumorile cele mai

frecvente în neurofibromatoză tip II. Sunt prezente de-a lungul nervilor cutanați, subcutanați şi se prezintă sub formă de tumorete brune, roz sau de culoarea pielii, moi sau ferme la palpare, uneori cu semnul în „buton de sonerie" prezent.

Afectarea endocrină posibilă constă în statură joasă, deficit al hormonilor de creştere, precocitate sexuală, feocromocitom.

Transformarea malignă a neurofibroamelor plexiforme poate fi evidențiată prin tomografie cu emisie de pozitroni (PET) sau tomografie computerizată şi rezonanță magnetică nucleara.

Tratamentul este predominant chirurgical pentru tumorile cauzatoare de durere, tinitus, vertije, surditate, epilepsie.

- **Nevul sebaceu Jaddassohn**

Este o leziune prezentă de la naştere predilect pe pielea păroasă a scalpului, de aspectul unei plăci papilomatoase alopecice ce se acoperă de cruste seboreice; se poate transforma mai ales într-un carcinom bazocelular (CBC).

- **Poikilodermia congenitală Rothmund Thompson**

Este o dezordine autosomal recesivă rară datorată mutației unei gene de pe 8q24, caracterizată prin fotosensibilizare precoce, modificări poikilodermice la nivelul feței, fețelor de extensie ale membrelor, feselor, leziuni hiperkeratozice acrale la pubertate, anomalii ale unghiilor şi părului, anomalii dentare, displazii scheletale (statură joasă), cataractă juvenilă şi o predispoziție marcată spre osteosarcom şi cancere cutanate.

Boala Bowen

Este o formă de CSC in situ, rară sub vârsta de 30 de ani, mai frecventă după 60 de ani, prezentă în mod egal la ambele sexe, pe orice arie cutanată dar predilect pe zonele fotoexpuse (extremitatea cefalică, gât, membrele inferioare).

Factorii etiopatogenici ipotetici sunt: expunerea la radiațiile solare, la As, radiații ionizante, imunosupresia, PUVA-terapia, infecția cu HPV 16 şi 2 (B.B. anogenitală, a degetelor, periunghială), factori genetici, traumatismele, factorii chimici carcinogeni.

Clinic se manifestă printr-o placă solitară, discret eritematoasă bine delimitată, neregulată, acoperită de scuame sau cruste, cu creştere lentă în dimensiuni, cu diametru de până la câțiva centimetri, eventual keratozică sau verucoasă, asimptomatică. Rar se pot întâlni leziuni multiple.

Trăsăturile histologice sunt reprezentate de acantoză cu dezorganizarea completă a arhitectoniei epidermice, keratinocite atipice, celule keratinizate individual şi multinucleate, hiperkeratoză şi parakeratoză şi moderat infiltrat dermic superficial limfocitar.

Tratamentul constă în chimioterapie topică (5 fluorouracil cremă 5% sub pansament ocluziv) şi chiuretare, imiquimod cremă 5%, terapie

fotodinamică, electrodesicare, crioterapie, ablație cu laser CO2 sau prin chirurgie micrografică Mohs.

Tumora Pinkus sau tumora fibroepitelială premalignă (fibroepiteliom Pinkus)

Este o condiție acceptată ca o variantă de carcinom bazocelular cu trăsături histologice distincte ce poate surveni la ambele sexe în decadele IV-VI de viață. Clinic se prezintă ca un papilom pediculat cu creştere lentă, de culoare roz sau roşietică sau ca un fibrom cu bază largă localizat obişnuit pe trunchi (regiunea lombosacrată) sau pe extremitățile membrelor. Histologic se evidențiază benzi lungi, subțiri, ramificate şi anastomozate de celule bazaloide înglobate într-o stromă fibrovasculară laxă. Tratamentul este chirurgical (excizie, electrodesicare şi chiuretare, criochirurgie, chirurgie micrografică Mohs) sau radioterapic.

Precanceroze postinflamatorii

- **Cicatricile de lupus eritematos cronic**

Pot constitui leziuni preexistente pentru CSC, conversia malignă survenind prin mecanism autoimun, prin expunerea la radiațiile solare sau sub acțiunea tratamentului imunosupresiv.

- **Cicatricile de lupus vulgar TBC**

Se pot transforma mai frecvent în CSC sub acțiunea radiațiilor solare sau datorită tratamentului roentgenterapic sau dozelor crescute de vitamină D2.

1.2. Dermatoze precanceroase ale mucoasei bucale

Elementele ce susțin diagnosticul de leziune premalignă orală sunt reprezentate de:

- aspectul : leziuni în majoritate albe, asimptomatice;
- localizarea: 21.8% din displaziile epiteliale orale survin pe mucoasa bucală, 13.7% pe palat şi 12.3% pe planşeul oral;
- vârsta: obişnuit leziunile premaligne orale apar între 50 şi 70 de ani;
- sexul: displazia epitelială survine predilect la sexul masculin.

Riscul transformării maligne a unei displazii epiteliale a fost asociat cu:

- eritroleucoplazia;
- aspectul verucos proliferativ;
- localizarea într-o arie anatomică cu risc crescut (limbă, planşeu oral);
- prezența de multiple leziuni.

Condițiile premaligne orale sunt reprezentate de:

- **Cheilita keratozică actinică cronică a buzei inferioare**

Este echivalentul mucos al keratozei actinice cutanate la persoane expuse profesional. Episoade recurente de cheilită descuamativă conduc la o

semimucoasă albicioasă, aspră cu infiltraţie papiracee şi fisuri. Evoluţia cronică poate duce la spre eroziuni sau ulcerare sau burjonare, acestea constituind semnele transformării maligne.

Tratamentul constă în electrocauterizare, vermillonectomie sau tratament topic cu retinoizi şi 5-fluoro-uracil.

- **Leucoplazia**

Se defineşte ca placă albă care nu poate fi îndepărtată prin ştergere şi nu poate fi identificată ca altă entitate morbidă. Este considerată un răspuns reactiv hiperkeratozic la un factor iritant. Aproximativ 20% din leucoplazii prezintă semne de displazie sau transformare carcinomatoasă în momentul diagnosticului clinic. Rata de displazie sau transformare carcinomatoasă este de 45% în leucoplaziile planşeului oral şi feţei ventrale a limbii. Leziunile cu o componentă eritroplazică (eritroleucoplaziile) au o rată de transformare malignă de 23.4% în comparaţie cu cea de 6.5% pentru leziunile cu aspect omogen.

- **Eritroplazia**

Se defineşte ca leziune roşie ce nu poate fi identificată cu altă entitate morbidă. Mult mai rară decât leucoplazia, prezintă o probabilitate mult mai mare pentru displazie sau malignitate (91% în momentul diagnosticării). Leziunile au aspect plan, maculos, catifelat şi pot fi presărate cu pete albe reprezentând focare de keratoză (leucoeritroplazie). Examenul histopatologic poate evidenţia: doar atipii nucleare în 10% din cazuri, displazii epiteliale severe, adică trăsături de carcinom în situ în 40% din cazuri sau carcinom invaziv ce va metastaza rapid în 50% din cazuri.

- **Papilomatoza orală floridă**

Se manifestă clinic prin excrescenţe roşii, dure, pe arii mari ale mucoasei orale exceptând semimucoasa buzelor. Prezintă risc de transformare în carcinom verucos sau CSC invaziv. Recidivează obişnuit după tratamentul chirurgical.

- **Diskeratoza congenitală**

Este o genodermatoză cu debut în copilărie care asociază leucokeratoza mucoasei bucale cu risc de transformare în CSC, hiper- şi hipopigmentări reticulate în regiunea cervicală, distrofii unghiale şi pancitopenie.

1.3. Dermatoze precanceroase ale mucoasei genitale

- **Lichen sclerosus et atroficus (lichen sclerosus, kraurosis vulvar, balanitis xerotica obliterans)**

Este o condiţie inflamatorie cronică cu localizare frecvent genitală şi extragenitală şi etiopatogenie neclară. Studii recente au identificat prezenţa autoanticorpilor faţă de o glicoproteină ECM1 (proteina 1 extracelulară matricială). Se înrudeşte şi coexistă de multe ori cu sclerodermia.

Factorii iritativi locali par să joace un rol în patogenia bolii care include alterări funcţionale ale fibroblaştilor, modificări microvasculare şi acumularea

de acid hialuronic în dermul superficial. Frecvența bolii este mai mare la sexul feminin, raportul B:F fiind de 1:6. Riscul pentru dezvoltarea unui carcinom scuamocelular este mai crescut în cazul leziunilor genitale vulvare. Acestea (plăci albicioase multiple pruriginoase, cu fisuri sau ulcerații evoluând spre atrofie simetrică) se pot limita la labiile mari şi ariile perianale dar obişnuit interesează şi obliterează labiile mici şi stenozează intrândul vaginal.

Leziunile genitale masculine se limitează la gland şi prepuț, îmbracă acelaşi aspect scleroatrofic şi fisurar determinând fimoză şi pot debuta printr-un inel sclerotic la marginea prepuțului.

Tratamentul constă în corticosteroizi potenți sub formă de creme sau intralezionali (triamcinolon), topice cu progesteron, retinoizi orali sau topici (etretinat sau tretinoin), pimecrolimus 1%. Este de asemenea eficientă terapia cu ultrasunete. Tratamentul chirurgical este rezervat cazurilor cu neoplazie intraepitelială sau CSC invaziv precum şi celor cu stenoză a orificiului vaginal sau cu fimoză strânsă.

- **Eritroplazia Queyrat**

Constituie echivalentul mucos (la nivelul glandului şi prepuțului) al bolii Bowen cutanate, care survine la sexul masculin, mai frecvent în decada a V-a de viață. 10% din pacienții cu eritroplazie Queyrat pot prezenta CSC invaziv în leziunea primitivă.

Factorii etiopatogenici implicați sunt iritațiile cronice, traumatismele, infecțiile cronice cu virusul herpes simplex sau HPV.

Clinic boala se manifestă prin leziune mică, circumscrisă, reliefată, roşie, catifelată, scuamoasă sau verucoasă, unică sau multiplă, localizată pe gland sau/şi suprafața mucoasă adiacentă. Apariția de ulcerații sau papule distincte pe suprafața acestei plăci semnifică progresia spre CSC invaziv.

Histologic se evidențiază acantoză, pierderea arhitectoniei normale epiteliale, prezența de keratinocite atipice hiperplazice, dezorientate, diskeratotice şi cu figuri mitotice, alungirea şi îngroşarea rete ridges şi subțierea papilelor dermului.

Tratamentul medicamentos constă în aplicații de 5-fluoro-uracil 5%, imichimod 5% sau isotretinoin oral. Se mai pot utiliza terapia fotodinamică, crioterapia, electrodesicarea în asociere cu chiuretare şi ablația laser CO2. Tratamentul chirurgical de elecție este însă chirurgia micrografică Mohs.

Tumorile cutanate

Tumorile sunt leziuni proliferative (neoplazii) congenitale sau dobândite, care din punct de vedere clinico-evolutiv, pot fi benigne sau maligne.

Leziunile tumorale ale pielii se clasifică din punct de vedere histogenetic în:

1. Tumori cu origine epidermică: derivate din epidermul de suprafață, din tecile foliculare şi din epiteliul glandular.

2. Tumori de origine mezodermică: derivate din celulele conjunctive, adipocite, vase, muşchi, nervi, celule limfo-reticulare.
3. Tumori cu origine melanocitară.

Tumori cutanate benigne

1. Tumorile benigne epiteliale

Survin prin hiperplazie epitelială circumscrisă sau prin retenție (chiste).

1.1. Tumorile epiteliale hiperplazice:

Nevul verucos epidermic: leziune circumscrisă, reliefată, hiperkeratozică, uneori cu dispoziție liniară la nivelul unui membru, prezent din copilărie sau de la naştere.

Keratoacantomul: tumoră frecvent unică cu punct de plecare epiteliul infundibulului folicular, localizată predilect pe zonele descoperite (față, gât, fața dorsală a mâinilor), expunerea la radiațiile solare fiind un factor etiologic important; incidența sa creşte odată cu vârsta; la debut îmbracă aspectul de papulă rotunjită, fermă, de culoarea pielii, iar în perioada de stare aspectul unui nodul ferm, cu centrul deprimat, crateriform, ocupat de un dop keratozic; evoluția merge fie spre resorbție spontană în 16-20 săptămâni, fie spre persistență şi transformare în carcinom spinocelular.

Keratoacantomul multiplu Ferguson-Smith este o condiție autosomal dominantă, autovindecabilă, a adultului tânăr.

Acantomul cu celule clare Degos: tumoră unică, cu diametrul sub 1 cm, de culoare roz, cu suprafața eroziv-crustoasă şi localizare electivă pe gambe.

Veruci seboreice (**keratoze seboreice**): leziuni multiple cu aspect de plăci gălbui-brune, situate pe față, trunchi, mai ales la persoane în vârstă; există patru variante clinice: melanoacantomul (formă clinică pigmentată), stuccokeratosis (pe glezne, fața dorsală a piciorului, pe mâini, antebrațe), keratoze seboreice polipoide (regiunea cervicală, submamară, axilară) şi dermatosis papulosa nigra. Leziunile multiple, apărute exploziv, mai ales la nivelul trunchiului, pot avea semnificația unui sindrom paraneoplazic (Lesser-Trelat).

Trichoepiteliomul: tumoră benignă cu apariție în adolescență, obişnuit multiplă, cu localizare pe față şi scalp şi având în structură celule bazaloide similare bulbului pilos, teci pilare şi foliculare abortive.

1.2. Tumori prin hiperplazie glandulară:

Adenomul sebaceu: tumoreță nodulară şi lobulată sau ombilicată central, de culoare alb-gălbuie, cu diametrul sub 0,5 centimetri, cu glande sebacee incomplet maturate în structură, de consistență fermă, asimptomatică localizat pe scalp şi față. Ca parte a sindromului Muir-Torre (condiție

autosomal-dominantă), adenoamele sebacee se pot asocia cu cancere ale tractului gastro-intestinal, acolo-rectal şi genital.

Nevul sebaceu Jadassohn: leziune hamartomatoasă congenitală cu elemente de glandă sebacee, glandă sudoripară apocrină şi foliculi piloşi absenți, localizată pe scalp şi față. Are aspect de placă papilomatoasă alopecică acoperită de cruste seboreice gălbui; suferă o creştere lentă în timp şi se poate transforma într-un carcinom mai ales bazocelular.

Boala Fordyce – glande sebacee ectopice cu aspect de papule alb-gălbui pe mucoasa bucală şi mai puțin pe cea labială (vermilionar).

Hidradenoamele (**siringoamele**): tumori benigne cu punct de plecare în glanda sudoripară ecrină, care apar în adolescență sau la adultul tânăr, la nivelul pleoapelor (mici papule ferme pe pleoapa inferioară) sau exploziv (hidradenoame eruptive), pe fața antero-superioară a toracelui (papule ferme sau noduli hemisferici fermi, de culoare roz).

Hidradenoma papilliferum este o tumoră solidă sau chistică rară cu diferențiere apocrină, care se prezintă sub forma unui nodul de culoarea pielii cu diametrul sub un centimetru, asimptomatic, localizat obişnuit vulvar sau perineal la femeia adultă şi extrem de rar pe pleoape sau în conductul auditiv extern.

Poromul ecrin: tumoră cu origine în ductul ecrin intraepidermic, localizată caracteristic în regiunea plantară, de aspectul unui nodul mic, nedureros, de culoarea pielii sau roz-roşietic.

1.3. Tumori prin retenție (chistele):

Chistul epidermoid: este varianta cea mai frecventă de chist cheratinocitar rezultată prin ocluzia infundibulului folicului pilos, cu aspect hemisferic, alb-gălbuie, de consistență elastică sau fermă localizat oriunde pe suprafața cutanată, cu conținut cornos şi apariție frecventă după leziuni severe de acnee vulgară (miliumul).

Chistul trichilemal (pilar): chist cheratinocitar rar, cu origine în epiteliul folicular distal față de deschiderea ductului sebaceu, survenit mai frecvent la femeia de vârstă medie, sub forma unui nodul rotunjit, neted, ferm, mobil, localizat exclusiv pe scalp şi cu evoluție facultativă spre calcificare.

Chistul dermoid: disembrioplazie cu localizare pe linia mediană a corpului (ventral sau dorsal), cu conținut constituit din resturi embrionare epidermice şi anexiale.

Pilomatrixomul (epitelioma calcificatum Malherbe) – variantă rară de chist epidermoid, este un nodul solitar subcutanat aderent la piele, localizat pe gât, cap, extremitățile superioare la copil şi adultul tânăr.

Chistul mucos: rezultă prin obstrucția canalului excretor al glandei salivare; se localizează pe buze, gingii, limbă.

2. Tumorile benigne conjunctive

Survin prin hiperplazia elementelor tisulare cu origine mezodermică.

2.1. Fibroamele:

- **fibromul în pastilă (dermatofibromul)**: tumoră nodulară, mai frecvent solitară, rezultată prin hiperplazia ţesutului conjunctiv adult, localizată mai ales pe membrele inferioare, cu aspect lenticular, rotund-ovalară, roşie sau brună, fermă, obişnuit asimptomatică; aderenţa tumorii la tegument se evidenţiază prin compresia ei laterală, "semnul gropiţei".
- **fibromul pendulum (moluscum pendulum)**: tumoră pediculată, moale, de culoarea pielii normale, localizată frecvent în axile, latero-cervical, inghino-crural; se poate asocia leziunilor de acnee vulgară sau leziunilor de neurofibromatoză Recklinghausen.

2.2. *Keloidele:*

- tumori rezultate prin proliferarea unui ţesut fibros dens bogat în fibroblaşti şi fibrile de colagen, spontane (primitive) sau posttraumatice, ca proces de vindecare a unei plăgi cutanate, depăşind însă marginile leziunii iniţiale. Au aspect de leziuni hipertrofice bine delimitate, cu margini regulate sau neregulate, roşii sau brun-roşietice, ferme, cu suprafaţa netedă, uneori pruriginoase sau dureroase; nu au tendinţă la regresie spontană şi recidivează constant după excizie.

2.3. Histiocitomul:

- tumoră prin proliferarea elementelor conjunctive tinere asemănătoare clinic fibromului.

2.4. Angioamele:

Tumori determinate de hiperplazii vasculare circumscrise, obişnuit congenitale:

- **angioame plane (**nevus flammeus sau port-wine stain**)**: leziuni congenitale cu aspect de pete, de forme şi dimensiuni variate, cu suprafaţa netedă, de culoare roz sau roşie-violacee şi localizare electivă la nivelul extremităţii cefalice (faţă, regiunea occipitală) şi gâtului şi mai puţin partea superioară a trunchiului; persistă toată viaţa fără tendinţă la involuţie, iar la vârsta adultă pe suprafaţa lor pot apărea noduli sau granuloame piogenice; histologic se constată o dilataţie a capilarelor mature din dermul superficial şi venulelor postcapilare din dermul reticular superior, fără modificări endoteliale sau ale stromei conjunctive. Când leziunea interesează pielea inervată de ramul oftalmic şi maxilar al trigemenului se poate însoţi de glaucom.

Alte tipuri de malformații vasculare ce se pot asocia nevus flammeus (venoase, limfatice sau mixte) constituie sindroame precum:

- sindromul Sturge-Weber – angiomatoză encefalo-trigeminală, facomatoză rară ce asociază pete în pată de vin ale feței, glaucom, comițialitate, retard mintal şi angiom ipsilateral leptomeningial şi în cortexul cerebral;
- sindromul Klippel-Trenaunay (sindrom angio-osteo-hipertrofic) ce asociază malformații capilare, vene varicoase congenitale şi hipertrofia țesuturilor subiacente, mai ales scheletală; interesează membrul inferior, obişnuit unilateral şi se poate complica cu tromboze venoase şi embolii pulmonare, ulcere cutanate, hipersudorație pe aria angiomului, infecții recurente, edem;
- sindromul Parkes-Weber – include manifestările sindromului Klippel-Trenaunay şi fistule arterio-venoase care determină mărirea de volum însoțită de căldură locală a membrului inferior; în evoluție – limfedem sever şi ulcerații;
- sindromul Cobb (angiomatoză cutaneo-meningo-spinală) – malformație cutaneo-vasculară la nivelul coloanei vertebrale însoțită de malformații venoase sau arterio-venoase în meningele spinal subiacent, cu eventuale complicații neurologice prin compresia măduvei spinării sau a nervilor spinali;
- sindromul Wyburn-Mason (sndrom retino-cefalic unilateral) – asociază un angiom capilar facial şi malformații arterio-venoase unilaterale retiniene şi ale căii optice extracraniene care determină ambliopie monoculară, proptoză şi dilatarea vaselor conjunctivale.

- **angiomul tuberos**: tumoră reliefată cu suprafață muriformă, roşie-violacee, elastică, cu structură histologică dominată de proliferări endoteliale, localizată mai ales la nivelul extremității cefalice; poate involua spontan (în 70-90% din cazuri) până la vârsta de 7 ani;
- **angiomul cavernos**: tumoră dermo-hipodermică profundă, de dimensiuni mari, cu tegumentul de acoperire nemodificat şi persistentă toată viața.

Angiokeratomul circumscris – ectazie vasculară a dermului papilar de tip malformație capilară asociat cu papilomatoză, acantoză şi hiperkeratoză, frecvent congenitală, mimând clinic melanomul prin tromboza vaselor ectaziate, mai frecvent la sexul feminin, predilect pe extremitățile membrelor inferioare cu aspect de papulă sau placă sau nodul mic verucos de culoare roşie închisă, uşor compresibilă.

Limfangiomul*:* malformație hamartomatoasă congenitală a sistemului limfatic, interesând pielea şi țesutul celular subcutanat; după profunzimea şi dimensiunile anomaliei vaselor limfatice se clasifică în limfangiom superficial (limfangiom circumscris) şi limfangiom profund (limfangiom cavernos).

- **Limfangiomul circumscris** se manifestă clinic prin vezicule multiple, grupate, translucide, cu conținut limfatic clar sau sero-sanguinolent,

uneori keratozice, cu localizare pe extremitățile proximale, trunchi, axile, cavitatea orală (limbă), scrot. Sunt expresia dilatațiilor saculare ale limfaticelor papilare.

- **Limfangiomul cavernos** se manifestă clinic prin arii tumefiate sau îngroşate de piele/mucoasă cu diametrul de 1 sau mai mulți centimetri, dureroase la compresiune interesând capul, gâtul şi mai puțin extremitățile. Anomaliile limfatice interesează dermul profund. O variantă de limfangiom cavernos este limfangiomul chistic – leziune congenitală ce se prezintă ca o masă de țesut moale de dimensiuni mari, extensivă (chist multilocular) localizată axilar, cervical, inghinal.

***Tumora glomică**:* neoplasm benign diferențiat din celulele musculare netede modificate ale porțiunii arteriale a corpului glomic sau canalului Sucquet-Hoyer. Este solitar sau, mai rar, multiplu (glomangioame sau malformații glomulo-venoase) localizate obişnuit în ariile subunghiale. Aspectul clinic este de papulă sau nodul albastru sau purpuriu cu diametrul sub un centimetru. Cel solitar se însoțeşte de durere paroxistică exacerbată de presiune sau frig.

2.5. Lipoamele:

Sunt tumori mezenchimale benigne ce survin mai frecvent la vârsta adultă formate din celule adipoase mature şi localizate în țesutul celular subcutanat şi mai rar în organele interne. Clinic se manifestă prin mase elastice cu diametrul între 2-10 centimetri, adesea lobulate, cu tegumentul de acoperire de aspect normal şi neaderent la tumoră, localizate predilect pe extremitățile proximale. Pot fi prezente anomalii biochimice precum nivele crescute ale lipoprotein-lipazei. Se clasifică în:

- Lipoame solitare (mai frecvente la sexul feminin).
- Lipomatoze congenitale difuze (tumori ce infiltrează fibrele musculare) – sunt rău delimitate, constituite din celule grăsoase imature şi localizate pe trunchi.
- Lipomatoze benigne simetrice (boala Madelung) – dezordine foarte rară de etiologie necunoscută caracterizată prin mase de țesut adipos simetrice ale gâtului, umerilor, brațelor şi părții superioare a trunchiului ce afectează preponderent sexul masculin între 30-60 ani, asociindu-se frecvent consumului abuziv de alcool. Pacienții mai pot prezenta obezitate, hepatopatii cronice, hiperlipoproteinemie, hiperuricemie, diabet zaharat, hipotiroidie, neuropatie periferică.
- Lipomatoza multiplă familială: lipoame mici, net delimitate, încapsulate, cu apariție în adolescență, interesând extremitățile.
- Boala Dercum (adiposis dolorosa): lipoame dureroase localizate pe extremități şi survenite la femei obeze în perioada post-menopauzală în asociere cu alcoolism, instabilitate emoțională şi depresie.

- Angiolipoame: noduli subcutanați moi, multilobulați sensibili apăruți la vârsta adolescenței.
- Hibernoame: tumori solitare nodulare, bine delimitate cu localizare tipică interscapulară, axilară, cervicală şi mediastinală constituite din lipoblaşti embrionari bruni.

2.6. Leiomiomul:

Tumoretă mică dezvoltată din muşchii piloerectori, fie cu aspect de nodul solitar (leiomiom dartoic sau al mamelonului), brun sau albăstrui, de consistență fermă, sensibil la palpare, fie multiplu (familial) cu leziuni localizate predilect pe toracele posterior, suprafețele de extensie ale membrelor; se contractă dureros la frig, la traume locale.

2.7. Tumora Abrikosov (mioblastom):

Nodul mic localizat pe fața dorsală a limbii, dezvoltat din celule musculare embrionare.

2.8. Neuroamele cutanate:

Leziuni unice sau multiple cutanate (dezvoltate din tecile nervilor periferici); există două tipuri: neurofibroame şi schwanoame cu origine comună în celulele Schwann.

Neurofibroamele sunt leziuni lent crescânde, asimptomatice, de dimensiuni variabile (de la mici, până la mase pendulante) rar dureroase, solitare sau multiple în neurofibromatoze.

Schwanomul (neurinom sau neurilemom) sunt tumori cu creştere lentă, asimptomatice localizate la nivelul extremității cefalice, gâtului, suprafețelor de flexie ale extremităților membrelor. Se poate asocia unor sindroame genetice cum ar fi complexul Carney şi neurofibromatoza tip II.

3. Tumorile benigne ale sistemului pigmentar (nevii nevocelulari sau melanocitari)

3.1. Definiție:

Neoplasme benigne sau hamartoame cu structură melanocitară localizate pe piele şi/sau mucoase; apar de la naştere prin anomalii de embriogeneză (nevi congenitali) sau în cursul vieții mai ales la vârsta copilăriei şi adolescenței (nevi dobândiți).

3.2. ***Factori favorizanți:*** sarcina, expunerea la radiațiile solare, predispoziția genetică fototipul I şi II de piele.

3.3. Aspecte clinice

***Clinic*:** leziuni pigmentare, bine delimitate, de forme şi dimensiuni variate, culoarea variind de la brun-negru la maro deschis; pot fi simple macule pigmentare sau leziuni papuloase nodulare papilomatoase, verucoase, globuloase, piloase cu localizare ubicuitară.

Nevii melanocitari dobândiți sunt, de regulă, mai mici de 1 centimetru în diametru, sunt uniform colorați (de la arămiu la brun sau hipopigmentați). Cei congenitali sunt fie mici (sub 1 centimetru diametru), intermediari (1-3 centimetri diametru) sau giganți (peste 3 centimetri diametru), sunt relativ uniform pigmentați.

Nevii displazici (condiție autosomal dominantă denumită şi "BK mole syndrome") sunt nevi pigmentari dobândiți neregulați, imprecis delimitați, colorați neomogen, cu dimensiuni mai mari de 6 mm, reliefați. Prezintă un risc crescut de conversie în melanom.

Forme clinice particulare:

- *nevii cu halou* (nevi Sutton) sunt nevi în care apare un infiltrat inflamator predominent cu limfocite CD8+ cu efect citotoxic asupra melanocitelor, determinând haloul acromic peripigmentar. Ultrastructural se evidențiază macrofage ce conțin celule nevice.
- *nevul albastru* – formă de nev melanocitar mai mic de 1 centimetru în diametru, în care pigmentul se află profund situat în melanocite dendritice, astfel că datorită fenomenului Tyndall survine efectul optic de tentă cel mai adesea albastră. Sunt ubicuitari, dar apar obişnuit pe scalp şi extremitățile distale.
- *nevul Spitz* este o variantă distinctă de nev melanocitar cu aspect de papulă roz pe scalpul copiilor, sau simulând un hemangiom sau un nev intens pigmentar (nev cu celule fusiforme, pigmentate sau nevul Reed).

3.4. Investigații paraclinice

- ***Histopatologic:*** melanocitele neoplazice benigne (celulele nevice) au cel mai frecvent nucleu rotund sau ovoid, puțină citoplasmă şi formează cuiburi în porțiunea inferioară a epidermului (nev melanocitar joncțional), de-a lungul joncțiunii şi în dermul superficial (nev melanocitar compus) sau exclusiv în derm (nev melanocitar dermic). Spre deosebire de melanom, cuiburile de celule nevice sunt relativ omogene ca dimensiuni şi formă. Nevii congenitali sunt ca structură leziuni hamartom-like conținând pe lângă melanocite şi foliculi piloşi sau alte anexe.

3.5. Evoluție, prognostic:

Rata de apariție a nevilor se reduce semnificativ după vârsta pubertății. De asemenea, există o tendință la involuție progresivă odată cu înaintarea în

vârstă. Nevii sunt leziuni ce trebuie supravegheate clinic periodic pentru surprinderea modificărilor macroscopice ce sugerează conversia spre melanom (mai ales cei multipli – nevomatoza – localizați pe zone de traumatism, cei piloşi congenitali sau de aspect displazic).

3.6. Tratament

Excizia chirurgicală este recomandată în cazul:

- nevilor congenitali giganți;
- nevilor cu localizare ce predispune la traumatism repetat sau inaccesibili autoexaminării;
- nevilor care au fost traumatizați;
- nevilor situați pe mucoase sau unghial.

4. Cornul cutanat

Este un diagnostic clinic ce se referă la o proiecție conică deasupra suprafeței cutanate care seamănă cu un corn în miniatură fiind constituit din keratină compactă. Se întâlneşte predilect la rasa albă şi vârful incidenței se află în decada VI şi VII de viață. Survine obişnuit pe piele fotoexpusă dar poate interesa şi ariile anatomice protejate de radiațiile solare. Hiperkeratoza se dezvoltă pe o leziune proliferativă care, cel mai adesea (30% cazuri) este o keratoză actinică, în 20% cazuri este o verucă şi în alte 20% cazuri - o leziune malignă. Deci, mai mult de jumătate din cazuri sunt benigne. Alte leziuni benigne pe care se poate dezvolta sunt reprezentate de keratoza seboreică, nevul epidermic, chistul trichilemal, trichilemomul, prurigo nodular şi nevul intradermic. S-au mai raportat leziuni de lupus eritematos discoid, de boală Paget a sânului, de adenom sebaceu, moluscum contagiosum sau leishmaniază în baza cornului cutanat.

Malignitatea, mai frecvent de tip carcinom scuamocelular decât bazocelular, survine mai frecvent la pacienții vârstnici, indurația bazei fiind markerul prezenței acesteia în baza leziunii. Ea este precipitată mai ales de expunerea la radiațiile ultraviolete şi este mai frecventă şi creşte la 33% când cornul cutanat este localizat pe penis.

Examen histopatologic: evidențiază hiperkeratoză compactă orto- sau parakeratozică, acantoză şi funcție de substratul patologic, leziunea din bază poate prezenta nuclei hipercromatici cu maturare dezordonată, hipergranuloză şi trăsăturile specifice leziunii subiacente.

Tratamentul se adaptează tipului de leziune pe care se dezvoltă cornul cutanat. Excizia chirurgicală este gestul curativ pentru majoritatea leziunilor, criochirurgia fiind tratamentul de primă intenție pentru verucile vulgare, keratozele actinice şi moluscum contagiosum.

Tumori cutanate maligne

1. Tumori maligne epiteliale (carcinoame cutanate, epitelioame)

Carcinomul (epiteliomul) bazocelular (CBC) este cel mai frecvent cancer la om şi cea mai frecventă tumoră malignă cutanată (30-40% din totalul cancerelor cutanate), care îşi are originea în celulele bazale ale epidermului şi epiteliului anexial. Celulele proliferate sunt dependente de stroma conjunctivă învecinată, astfel încât acest tip de proliferare cutanată malignă evoluează lent şi nu metastazează decât în mod excepţional. El poate fi, însă, distructiv şi desfigurant. Nu afectează primitiv mucoasele dar le poate interesa prin extensie de la piele. Ariile cutanate cel mai frecvent interesate sunt cele ale extremităţii cefalice (faţă, urechi, scalp), cele ale gâtului şi părţii superiare a trunchiului.

Factorii predispozanţi sunt reprezentaţi în principal de:

- expunerea (ocupaţională sau recreaţională) la radiaţiile solare ionizante (mai ales cele cu λ de 290-320 nm)
- fenotipul rasial – persoanele cu fototip I şi II (cu piele albă, blonde sau roşcate);
- vârsta înaintată (prin modificările degenerative de involuţie ale pielii);
- leziunile preexistente cu potenţial de transformare malignă
- expunerea iatrogenă cronică la arsenicul anorganic
- antecedente de CBC, riscul de a dezvolta un alt CBC fără legătură cu leziunea iniţială fiind cu 30% mai mare decât la populaţia generală.

Etiopatogenie

CBC se dezvoltă mai ales după decada a 4-a de viaţă, având o incidenţă mai mare la sexul masculin (sex ratio M:F = 3:2); survine pe piele sănătoasă sau pe leziuni premaligne precum keratozele actinice, nevul sebaceu Jadassohn, xeroderma pigmentosum, keratozele arsenicale, leziunile de radiodermită cronică.

Tipuri clinice şi histologice de CBC
CBC superficiale

- **carcinom bazocelular plan cicatricial** (**perlat**): cea mai frecventă modalitate de manifestare clinică, cu aspect de placă neregulată sau ovalară, cu periferia constituită din mici proeminenţe translucide (perle epiteliomatoase) şi centrul atrofo-cicatricial şi pe alocuri ulcero-crustos; se localizează frecvent pe trunchi, obraz şi în regiunea temporală; are o tendinţă mai mică la invazie.
- **carcinom bazocelular pagetoid**: placă eritemato-scuamo-crustoasă, eventual neuniform pigmentată, cu marginile discret reliefate schiţând un chenar perlat, cu extensie centrifugă; leziunile de carcinom bazocelular pagetoid se localizează obişnuit pe trunchi şi pot fi multiple, mai ales la cei cu tratamente arsenicale în antecedente.

CBC exofitice

- **carcinom bazocelular nodular:** debutează ca papulă ce creşte în dimensiuni devenind un nodul de consistență fermă roz-roşiatică, cu telangiectazii vizibile pe suprafața lui sau cu tentă pigmentară; se localizează mai frecvent pe față şi gât şi poate ulcera în evoluție;
- **carcinom bazocelular polilobat**: îmbracă aspect exofitic cu suprafața mamelonată, translucidă, eventual ulcerată;

CBC ulcerate

- **ulcus rodens**: debutează ca placă eritematoasă sau nodul ce ulcerează, interesând lent progresiv structurile profunde; ulcerația are margini abrupte, fundul neregulat, burjonant şi sângerând şi poate schița, uneori, chenar perlat periferic; se localizează electiv la extremitatea cefalică;
- **ulcus terebrans**: formă clinică de ulcus rodens mutilantă distructivă până la planul osos, localizată frecvent pe scalp şi față;

CBC infiltrativ şi sclerodermiform: subtipuri agresive local ce îmbracă aspect de placă indurată, sclerotică, alb-sidefie, localizată pe pomeții obrajilor sau regiunea pretragiană; nu are tendință la ulcerare şi nu prezintă chenar perlat periferic.

Sindromul Gorlin (sindromul nevului bazocelular, sindromul carcinomului bazocelular nevoid) este o condiție autosomal dominantă rară, considerată a cincea facomatoză datorită asocierii anomaliilor cutanate de multiple anomalii scheletale şi nervoase. Tabloul clinic este dominat de CBC apărute la vârste sub 30 ani, de câțiva milimetri în diametru, adesea pigmentare (“nevi”) şi pediculate; sugestivă pentru diagnosticul clinic este prezența unor depresiuni mici palmare şi plantare, precum şi sensibilitatea crescută la radiațiile ionizante şi solare. Alte posibile manifestări sunt keratochiştii odontogeni maxilari, keiloschizis sau palatoschizis, sindactilia, anomaliile vertebrale, fibromul ovarian, meduloblastomul.

Examen histopatologic: proliferare cu celule de tip bazal cu nuclei mari, ovalari, hipercromatici şi citoplasmă puțină cu figuri mitotice şi tendință la formare de agregate (cuiburi) tumorale de mărimi diferite, dar aliniindu-se în palisadă la periferia acestora. Lobulii tumorali pot degenera central formând spații pseudo-chistice pline cu mucină. În formele pigmentare sunt prezente melanocite în şi în jurul maselor tumorale, bogate în melanină. În CBC superficial pagetoid sunt prezenți muguri de celule bazaloide ataşați de epidermul supraiacent, precum şi cuiburi celulare în dermul superficial cu agregate de celule în palisadă la periferie. În CBC morfeiform şi infiltrativ proliferările celulare dau naştere unor benzi/cordoane subțiri ce sunt înglobate într-o stromă fibroasă densă şi, respectiv unor cordoane groase cu aspect neregulat.

Evoluție, prognostic

CBC are o evoluție cronică, cu progresie lentă, unele forme clinice putând evolua spontan spre vindecare cu dezvoltare de cicatrici.

Metastazează în mod excepțional pe cale limfatică sau hematogenă. Malignitatea lor se corelează cu caracterul recidivant, distructiv local. Formele ulcerate (ulcus rodens, ulcus terebrans) au un prognostic rezervat datorită complicațiilor infecțioase, hemoragice.

Diagnostic diferențial

Formele clinice superficiale (CBC plan cicatricial, pagetoid) trebuie diferențiate de: keratozele actinice, plăcile de eczemă, psoriazis, boala Bowen.

Formele clinice exofitice (nodular, polilobat) trebuie diferențiate de: moluscum contagiosum, lupus vulgar tbc, carcinom spinocelular, adenom sebaceu.

Formele clinice endofitice (ulcus rodens, ulcus terebrans) trebuie diferențiate de: ulcerul tbc, granulomul malign facial.

CBC sclerodermiform pretează la diagnostic diferențial cu morfeea, leziunile cicatriciale.

Tratament

Tratamentul chirurgical se adaptează tipului histologic, localizării, mărimii tumorii, vârstei pacientului şi abilității acestuia de a tolera actul chirurgical. Metodele chirurgicale aplicabile sunt:

- chiuretajul asociat cu electrocauterizarea (metodă oarbă aplicabilă CBC nodular sau superficial);
- excizia chirurgicală;
- chirurgia micrografică MOHS (cu cea mai mare rată de vindecare, făcând posibilă examinarea 100% a marginilor leziunii);
- criochirurgie (cu azot lichid sau zăpadă carbonică) – pentru CBC nonagresive;
- laser-terapie cu CO_2.

Radioterapia (profundă sau de contact) are indicații pentru pacienții vârstnici, debilitați, cu contraindicații pentru actul chirurgical, sau cu forme clinice agresive tratate chirurgical, dar cu margine de siguranță insuficientă.

Tratamentul medicamentos constă în aplicații de substanțe cu efect citotoxic şi imunomodulator:

- imiquimod cremă 5% (stimulează apoptoza în celulele tumorale şi are efect de modificare a răspunsului imun mediat celular; se poate utiliza pentru tratamentul CBC superficiale şi nodulare mici);
- 5 fluorouracil cremă 5% - pentru CBC superficiale mici;
- Interferonul α 2b intralezional – pentru CBC nodulare şi superficiale mai mici de 1 centimetru.

Carcinomul scuamocelular (spinocelular) tumoră epitelială malignă dezvoltată din keratinocitele epidermului, de novo sau pe leziuni precanceroase, cu evoluție rapid invazivă şi metastazantă pe cale limfatică şi hematogenă mai frecvent în plămân, cu tropism pentru mucoase şi semimucoase.

Are o incidență de 2-5 ori mai mică decât a carcinoamelor bazocelulare, constituind 10% din cancerul cutanat.

Etiopatogenie

Survine de 2-3 ori mai frecvent la sexul masculin.

Factorii predispozanți:

- genetici (fototipul I şi II de piele, albinismul oculo-cutanat);
- radiațiile solare şi ionizante, PUVA-terapia (prin fototoxicitate şi mutagenitate);
- modificări proliferative, degenerative şi inflamatorii cronice cutaneo-mucoase preexistente: keratoacantom, cicatrici de arsură, radiodermite, ulcere cronice, leucoplazii, lichen plan eroziv al mucoaselor, cheilite actinice cronice, necrobioza lipoidică, limfedemul, lichen sclerosus et atroficus, infecții cronice (lupus vulgar tbc, osteomielita, celulita disecantă a scalpului, infecțiile fungice cronice profunde);
- expunerea cronică la substanțe carcinogene: hidrocarburi policiclice aromatice (gudroane), arsenic, azbest;
- fumatul, consumul cronic de alcool;
- deficitele imunologice (imunosupresia iatrogenă şi noniatrogenă – dezordini limfoproliferative);
- infecțiile virale (cu subtipurile 6, 11, 16, 18, 30, 33 ale HPV);
- sindroame genetice şi genodermatoze: epidermoliza buloasă distrofică, epidermodisplazia veruciformă, xeroderma pigmentosum, diskeratosis congenita.

Carcinomul scuamocelular al pielii: reprezintă mai mult de 90% din cancerele capului şi gâtului şi îmbracă aspect de:

- **carcinom scuamocelular ulcero-vegetant**: forma clinică obişnuită ce se prezintă ca o masă vegetantă, ulcerată, cu margini crenelate şi centrul crateriform acoperit de secreții fetide, cu baza şi marginile dure, infiltrate; poate evolua spre un aspect exuberant, conopidiform (când se dezvoltă pe un lupus tbc, pe o condilomatoză veneriană genitală, pe cicatrici postcombustionale);
- **carcinom scuamocelular nodular**: nodul hemisferic, roşu-violaceu, ferm, care în evoluție se ulcerează central;
- **carcinom scuamocelular ulcerat endofitic**: ulcerație cu contur neregulat şi evoluție rapidă în profunzime, dură, infiltrativă;
- **carcinom scuamocelular keratozic**: aspect de corn cutanat cu o bază globuloasă, de consistență fermă, pe care se dezvoltă o formațiune dură, cornoasă, de formă conică;
- **epithelioma cunniculatum**: foarte asemănător unei veruci vulgare dar agresiv, constituind mase tumorale cu evoluție în profunzime până la planul osos, localizate plantar.

Carcinomul scuamocelular al buzei

Se localizează frecvent pe zona vermilionară a buzei inferioare la persoane predispuse şi cu factori de risc precum expunerea cronică la radiațiile solare şi fumatul şi se dezvoltă mai ales pe leziuni de cheilită keratozică cronică sau leucoplazie, fiind favorizat de asemenea de igiena orală deficitară, de infecțiile recurente cu HSV, de deficite imunologice.

La debut se prezintă sub forma unei leziuni keratozice circumscrise sau ca o fisură mediană, care ulterior se infiltrează evoluând exuberant şi ulcerativ şi, respectiv, infiltrativ şi ulcerativ.

Carcinomul scuamocelular al cavității orale

Reprezintă 95% din cancerele orale şi se localizează obişnuit pe treimea posterioară şi marginile limbii, gingiile, vălul palatin, mucoasa jugală, planşeul bucal. Factorii favorizanți sunt constituiți de traumatismele cronice prin marginile sau resturile dentare tăioase, keratozele orale, papilomatoza floridă orală, candidozele cronice, agenții iritanți precum alcoolul şi fumatul. Cel mai adesea îmbracă aspect ulcerativ, asimptomatic până la faza de metastazare. Este mult mai agresiv decât carcinomul spinocelular al buzei inferioare, riscul metastazării fiind de 70% iar în 1-3% din cazuri metastazele fiind extraganglionare.

Examenul histopatologic poate evidenția:

CSC in situ: proliferare intraepidermică de keratinocite atipice (variate ca mărime, formă şi cu nuclei hipercromatici şi numeroase mitoze), în dezordine totală "ca spulberate de vânt" şi prezența de celule diskeratozice, hiperkeratoză şi parakeratoză.

Carcinom spinocelular invaziv: neoplazie malignă cu celule variabil invadante în derm, cu citoplasmă eozinofilă şi nucleu voluminos şi neregulat. După gradul de anaplazie şi cheratinizare, CSC invaziv poate fi: bine, moderat sau slab diferențiat. Cel slab diferențiat, cu pronostic clinic sever, se caracterizează printr-un raport nucleo-citoplasmatic crescut, un grad crescut de anaplazie nucleară, mitoze frecvente şi nu prezintă keratinizare (perle de keratină sau vârtejuri scuamoase).

CSC cu celule fusiforme atipice, cu nuclei veziculoşi şi focare de diferențiere scuamoasă.

CSC adenoid (acantolitic): cuiburi de celule scuamoase cu formațiuni pseudoglandulare secundare acantolizei centrale.

CSC verucos (exo- sau endofitic): papilomatoză, hiperkeratoză, parakeratoză sau extensii acantotice rotunjite ale rete ridges; este un subtip histologic bine diferențiat, cu atipii minime.

După AJCC, stadializarea după sistemul TNM a CSC include:

Tx – tumoră primară neevaluabilă
T0 – stadiu fără dovezi de tumoare primitivă
Tis – carcinom in situ
T1 – tumoră mai mică de 2 centimetri în diametru
T2 – tumoră cu diametrul între 2-5 centimetri

T3 – tumoră mai mare de 5 centimetri
T4 – tumoră invadantă în cartilagii, muşchi, oase.

Diagnostic diferențial

Carcinomul scuamocelular ulcero-vegetant şi nodular cutanat trebuie diferențiat de:

- piodermita vegetantă;
- keratoacantom;
- veruca vulgară;
- tbc verucoasă;
- carcinomul bazocelular.

Carcinomul scuamocelular al buzei inferioare trebuie diferențiat de:

- şancrul sifilitic de buză;
- ulcerul tbc;
- botriomicom.

Evoluție, prognostic

Evoluția este mai rapid invazivă decât a celui bazocelular şi se caracterizează prin tendință la diseminare mai ales limfatică. Cele mai agresive forme clinice sunt cele ale mucoaselor, cele localizate pe pleoape, pe pavilioanele urechilor, care au o rată de recurență şi metastazare mai mare.

Tratament

Tratamentul medicamentos:

- Chimioterapie topică cu 5-fluorouracil 5% (Efudix®, Fluoroplex®) şi modificatori topici ai răspunsului imun (imiquimod 5% - imidazoquinolină) pentru CSC in situ.
- Chimioterapia sistemică: 5-fluorouracil per os în combinație cu interferon α exclusiv pentru pacienții cu metastaze.

Terapia fotodinamică – pentru CSC in situ.

Radioterapia – pentru pacienții neoperabili sau ca tratament adjuvant pentru CSC metastazant.

Tratamentul chirurgical*:*

- Electrodesicare asociată cu chiuretare pentru CSC ale trunchiului şi extremităților.
- Excizia cu margini de siguranță de 4 milimetri pentru tumorile mai mici de 2 centimetri bine diferențiate şi neinvazive în țesutul celular subcutanat de pe trunchi şi membre, excizie cu margini de siguranță de 6 milimetri pentru CSC de pe alte arii anatomice şi tumori mai mari de 2 centimetri (față, ureche, scalp, regiunea genitală, mână, picior).
- Chirurgia micrografică MOHS – de elecție pentru CSC prost delimitat şi cu risc crescut de metastazare (tumori mai mari de 2 centimetri, cu profunzime mai mare de 6 milimetri şi cu creştere rapidă localizate pe ureche, tâmple, buză) şi când se impune prezervarea tisulară.

Controlul ganglionilor regionali este obligatoriu pentru CSC al scalpului, frunții, tâmplei şi urechii, uneori fiind necesară parotidectomia şi disecția ganglionilor cervicali profunzi.

Datorită riscului de 40% de apariţie a unui nou CSC în următorii 2 ani controlul periodic la 6-12 luni este obligatoriu.

2. Melanomul

Este o tumoră malignă de origine melanocitară ce poate surveni oriunde pe piele sau mucoase (orală, gastro-intestinală, nazală, conjunctivală, genitală), cu evoluţie severă şi risc letal crescut prin metastazare precoce; alte localizări primitive posibile sunt retina şi SNC.

Incidenţa la nivel mondial este în creştere, melanomul fiind responsabil de 77% din decesele prin cancer în Australia şi Noua Zeelandă.

Melanomogeneza este puţin înţeleasă, dar foarte probabil multifactorială, corelându-se cu următorii factori de risc:

- factorii genetici (există cazuri familiale);
- fenotipul rasial (incidenţa este maximă la rasa albă cu fotoprotecţie naturală diminuată – fototip I şi II de piele;
- expunerea cronică la radiaţiile solare a persoanelor predispuse;
- sexul feminin (melanomul survine de două ori mai frecvent la femei şi se agravează în cursul sarcinii);
- leziunile pigmentare preexistente (cam 30% din melanoame survin pe un nev pigmentar nevocelular; de asemenea, melanomul este mai frecvent la persoane cu nevi pigmentari atipici multipli;
- traumatismele mecanice, chimice, fotonice ale nevilor melanocitari;
- antecedente familiale de melanom;
- modificarea aspectului unui nev melanocitar: colorare neuniformă, creşterea în dimensiuni (verticale şi orizontale) sau asimetria marginilor.

Manifestări clinice

Există patru subtipuri majore clinico-patologice de melanom cutanat primitiv:

- ***melanom extensiv în suprafaţă*** (70% din totalul melanoamelor), mai frecvent la femei, pe membrele inferioare, cu aspect de leziune neomogen pigmentată (arii brune, negre, roşii, albastre), cu extindere eventuală „în pată de ulei” şi decolorare centrală; în evoluţie, pe suprafaţa acestei plăci uşor infiltrate, apar noduli cu tendinţă de ulcerare semn de invazie verticală;

- ***melanom nodular*** *(15-30% din totalul melanoamelor)*, mai frecvent la sexul masculin, localizat mai ales pe cap, gât şi trunchi, de aspectul unui nodul brun-negricios en dôme, friabil, neuniform pigmentat, uşor sângerând, înconjurat de un halou pigmentat;

- ***melanom pe lentigo malign*** *(4-15% din melanomul cutanat)***,** se dezvoltă pe o melanoză Dubreuihl la persoane aflate în decada 6-7 de viață; melanoza Dubreuihl sau lentigo-ul malign este o leziune localizată pe față, fața dorsală a mâinilor, de aspectul unei plăci brun-negricioase, neuniform pigmentată, cu margini neregulate şi extensie lentă. Transformarea în melanom a unui astfel de lentigo malign determină apariția unor noduli infiltrați;

- ***melanom lentiginos acral*** (acrolentiginos) reprezintă 2-8% din totalul melanoamelor la rasa albă, cu localizare plantară, palmară, pe degete, cu aspect de pată neagră/brună sau neomogen colorată, cu evoluție inițial în suprafață şi, ulterior, spre apariția de noduli ce ulcerează. O variantă a acestei forme este melanomul subunghial (panarițiul melanic).

Variante rare de melanom malign (mai puțin de 5% din totalul melanoamelor):

- ***melanom malign desmoplastic*** – variantă rară caracterizată prin proliferare de celule fuziforme, scleroza dermului, neurotropism şi invazie nervoasă; aspect de nodul subcutanat acromic şi obişnuit recidivant postoperator;
- **melanomul mucos (lentiginos)**
- **nevul albastru malign**
- **melanom pe nev gigant congenital**
- **melanomul malign de părți moi (**sarcomul cu celule clare)
- **melanomul malign amelanotic (**pseudobotriomicomatos**):** tumoră roz sau de culoare cărnoasă, adesea minând un CBC sau un CSC localizat pe ariile anatomice ale melanomului nodular.

La nivelul cavității orale, melanomul survine rar şi se localizează pe limbă, buze, gingii, palat. Aspectul cel mai frecvent este de maculă pigmentară neregulată. Fiind asimptomatic, 50% din pacienții diagnosticați cu melanom al cavității orale au deja metastaze regionale şi la distanță.

Examenul histopatologic evidențiază proliferare de melanocite atipice izolate sau în cuiburi. Examenul histopatologic de acuratețe presupune o excizie la cel puțin 1-3 milimetri distanță în pielea sănătoasă din jurul leziunii, el oferind următoarele informații esențiale stadializării bolii:

- grosimea tumorii (indice Breslow) – cel mai important element histologic de pronostic, grosimea marii conferind tumorii un potențial metastazant crescut şi cu pronostic infaust
- prezența ulcerației
- nivelul de invazie anatomică (nivel Clark)
- prezența mitozelor
- invazia limfatică sau vasculară sau interesarea vaselor
- răspunsul gazdei (infiltratul limfocitar tumoral).

Disecția ganglionului santinelă permite identificarea metastazelor ganglionare oculte, aspectul histologic al acestuia fiind caracteristic pentru întreg bazinul de ganglioni limfatici. Prezența micrometastazelor impune completarea disecției ganglionilor limfatici. Pentru diferențierea melanomului de alte leziuni tumorale se utilizează tehnici imunohistochimnice (IHC) pentru linia melanocitară (S100, HMB45, melanA) sau pentru markerii proliferării (Ki67 – antigenul nuclear al proliferării celulare).

Monitorizarea pacienților cu MM presupune determinarea nivelului LDH (lactic-dehidrogenazei), evaluarea funcției hepatice, radiografia toracică şi eventual CT, tomografia prin emisie de pozitroni (PET), radigrafii osoase, IRM.

La pacienții cu tumoră cu grosime mai mare de 1 milimetru sunt indicate investigațiile imagistice: CT, IRM, ultrasonografie, scintigrafie osoasă.

O primă stadializare a melanomului a fost cea în patru stadii: stadiile I şi II – boală localizată cutanată, stadiul III – prezența adenopatiei regionale, stadiul IV – prezența metastazelor cutanate, subcutanate, ganglionare, viscerale, scheletale şi SNC.

În 2002 AJCC (american joint committe of cancer) şi UICC (uniunea internațională contra cancerului) au inclus în criteriile de stadializare, pe lângă indicele Breslow şi nivelul Clark, ulcerația histologică şi numărul de ganglioni limfatici interesați pentru ierarhizarea riscului metastazant şi a prognosticului vital (tabel I).

Evoluție, prognostic

Este o tumoră extrem de agresivă care metastazează adesea precoce (hepatic, pulmonar, cerebral, osos, renal).

Prognosticul depinde de:

- grosimea maximă a tumorii: (indicele Breslow): sub 0.75mm = fără metastaze, peste 1.5mm = metastaze prezente;
- nivelul de invazie Clark: gradul I = proliferare melanocitară atipică doar epidermică; gradul II = masă tumorală ce nu depăşeşte dermul papilar; gradul III = invazia plexului vascular superficial; gradul IV = invazia dermului profund; gradul V = invazia țesutului celular subcutanat;
- activitatea mitotică (număr mitoze/mm2 x grosimea tumorii);
- forma clinico-morfologică (cea extensivă în suprafață şi cea dezvoltată pe lentigo malign au prognostic mai bun);
- localizarea (afectarea extremității cefalice – prognostic mai prost);
- prezența metastazelor ganglionare şi viscerale;
- sex (femeile supraviețuiesc mai mult), vârstă (pacienții tineri au un prognostic mai bun).

Stadiu	Clasificarea TNM	Caracteristici clinice/histologice	Rata de supravieţuire la 5 ani (%)
0	Tis N0 M0	melanom in situ/Intraepitelial	100
IA	T1a N0 M0	<1 mm fără ulceraţie şi nivel Clark II/III	≥95
IB	T1b N0 M0 T2a N0 M0	<1 mm cu ulceraţie sau nivel IV/V 1.01-2 mm fără ulceraţie	89-91
IIA	T2b N0 M0 T3a N0 M0	1.01-2 mm cu ulceraţie 2.01-4 mm fără ulceraţie	77-79
IIB	T3b N0 M0 T4a N0 M0	2.01-4 mm cu ulceraţie >4 mm fără ulceraţie	63-67
IIC	T4b N0 M0	>4 mm cu ulceraţie	45
IIIA	T1-4a N1a M0 T1-4a N2a M0	Micrometastază într-un singur ganglion regional, fără ulceraţie primară 2-3 ganglioni regionali pozitivi microscopic, fără ulceraţie primară	63-69
IIIB	T1-4bN1a M0 T1-4bN2a M0 T1-4a N1b M0 T1-4a N2b M0 T1-4a/b N2c M0	Micrometastază într-un singur ganglion regional, ulceraţie primară 2-3 ganglioni regionali pozitivi microscopic, fără ulceraţie primară Micrometastază într-un singur ganglion regional, fără ulceraţie primară 2-3 ganglioni regionali macroscopici, fără ulceraţie primară metastaze în tranzit şi/sau leziuni satelite fără metastaze ganglionare	46-53 30-50
IIIC	T1-4b N2a M0 T1-4b N2b M0 orice T N3 M0	Un singur ganglion macroscopic regional, cu ulceraţie primară 2-3 ganglioni regionali cu metastaze macroscopice, cu ulceraţie primară 4 sau mai mulţi ganglioni metastazaţi, extensie extracapsulară, sau metastaze în tranzit/leziuni satelite şi ganglioni metastazaţi	24-29
IV	orice T orice N M1a orice T orice N M1b orice T orice N M1c	MTS la distanţă(piele, subcutanat, ganglioni)cu niveluri normale ale LDH Metastaze pulmonare cu niveluri normale ale LDH MTS viscerale cu LDH normal sau orice MTS la distanţă cu LDH crescut	7-19

Tabel I. Clasificarea melanomului malign după AJCC (2002)

Diagnostic diferenţial

Melanomul trebuie distins de:

- keratoza seboreică;
- granulom piogenic;
- hematom subunghial;
- nev melanocitar;
- carcinom bazocelular pigmentat;
- angiom trombozat.

Tratament

Tratamentul chirurgical (excizie sau electroexcizie) este tratamentul de primă intenţie în melanomul cutanat localizat cu marjă de siguranţă de cel puţin 2 centimetri pentru tumoare cu grosime mai mare de 4 milimetri. Disecţia ganglionului santinelă şi harta limfatică prin limfoscintigrafie permit evaluarea prognosticului de recidivă şi al celui vital.

Tratamentul medicamentos

Dozele crescute de IFN α-2b (Intron-A) constituie singura terapie adjuvantă pentru melanomul excizat cu risc înalt (tumoare cu grosime mai mare de 4 milimetri - stadiul IIB şi melanomul cu metastaze în ganglionii limfatici regionali - stadiul III).

Vaccinurile autologe, alogenice sau sintetizate genetic se adresează stadiilor III şi IV şi sunt o alternativă pentru chimioterapia sau imunoterapia sistemică cu citokine, deoarece au o toxicitate scăzută. Modificatorii răspunsului biologic precum GMSF, IL2, IL12, IFNγ sunt obişnuit integrate în strategiile de vaccinare.

Chimioterapia sistemică se aplică în stadiul IV de boală (dimetiltriazenoimidazol carboxamida - DTIC, vinblastină, cisplatin, derivaţi de nitrozo-uree) deşi rata răspunsului este mai mică de 20%.

Biochemoterapia utilizând chimioterapice standard şi modificatori ai răspunsului biologic ca IL2, IFN α-2b şi GMSF s-a dovedit oarecum eficientă la pacienţii cu stadiul IV inoperabil.

Roentgen terapia în asociere mai ales cu hipertermia este indicată în lentigo-ul malign şi în faza postoperatorie, după disecţia ganglionilor cu metastaze.

Pacientul trebuie educat privind fotoprotecţia şi supravegherea pielii pentru eventuale noi melanoame primitive sau recidivelor pe cicatrici.

3. Tumori maligne cutanate mai puțin frecvente

Dermatofibrosarcomul protuberans

Este o tumoră malignă a țesutului moale cutanat cu o rată a metastazelor de 1-4% ce poate surveni la orice vârstă, sex ratio M:F = 3:2. Clinic se manifestă printr-o leziune fermă cu caracter de nodul sau placă cicatricială de culoare roz-roşietică localizată, mai frecvent pe trunchi, extremitățile inferioare şi superioare şi extremitatea cefalică.

Din punct de vedere histologic, se constată o proliferare de celule fuziforme, monomorfe într-o manieră compactă. În 10% din cazuri fasciculele fuziforme de celule tumorale prezintă atipii şi mitoze frecvente ceea ce semnifică o evoluție mai agresivă, mai recurentă şi mai rapid metastazantă.

Tratamentul este constituit de excizia largă chirurgicală.

Fibroxantomul atipic

Este o variantă superficială de histiocitom fibros malign de care este diferențiat prin imunohistochimie (vimentin + şi negativ pentru markerii celulelor epiteliale şi markerii melanocitari).

Se manifestă clinic prin prezența unui nodul pe pielea fotoexpusă a vârstnicilor cu potențial mic de metastazare (mai puțin de 1% din cazuri).

Histopatologic se constată prezența de agregate dense de celule pleiomorf: fuziforme, histiocite, xantomatoase, celule gigante multinucleate.

Tratamentul este constituit de excizia chirurgicală.

Carcinosarcomul cutanat (carcinom metaplazic, pseudosarcom, carcinom sarcomatos)

Este o tumoră malignă fie cu diferențiere epitelială (componenta epitelială derivă din celulele bazale sau scuamoase ale epidermului sau din epiteliul anexial), fie cu diferențiere mezenchimală.

Poate fi primitiv cutanat (papulă sau nodul ferm), localizat mai frecvent la nivelul extremității cefalice şi gâtului sau primitiv visceral (sân, timus, tract genito-urinar, gastrointestinal, plămân, glandă salivară). Evoluția este metastazantă şi recidivantă postoperator.

Carcinomul cu celule Merkel

Este o tumoră malignă cutanată rară, agresivă şi metastazantă adesea în ganglionii regionali, cu prevalență mai mare în decada a VI, VII-a de viață şi la pacienții imunocompromişi cu transplant de organe sau infectați HIV. Aspectul clinic este de nodul sau placă solitară de culoare roşie-violacee, cu localizare mai ales pe ariile fotoexpuse, 50% din cazuri pe cap şi gât. În afara tratamentului evoluția este spre metastazare în ganglionii limfatici la 50% din pacienți sau la distanță (creier, os, ficat, piele) la 36% dintre aceştia.

Din punct de vedere histogenetic celulele Merkel canceroase îşi au originea din celulele stem care dezvoltă proprietăţi neuroendocrine similare celor normale (celule accesorii care secretă factori de creştere nervoasă care induc apariţia de prelungiri nervoase la nivelul nervilor cutanaţi).

Histopatologic trăsăturile sunt similare limfomului cutanat cu celule mari, melanomului amelanotic, carcinomului cu celule mici, sarcomului Ewing.

Diagnosticul de certitudine se obţine prin examen ultramicroscopic (prezenţa de filamente intermediare perinucleare şi granulaţii secretorii citoplasmatice electronodense) şi teste imunohistochimice.

Tratamentul se adaptează stadiului evolutiv:

- Ia tumoră primitivă </= 2 cm
- Ib tumoră primitivă > 2 cm
- stadiul II tumoră şi metastaze ganglionare regionale
- stadiul III tumoră metastazantă la distanţă

Beneficiază de excizie chirurgicală, radioterapie şi chimioterapie.

Capitolul XVIII Paraneoplazii cutaneo-mucoase

1.1. Definiție:

Paraneoplaziile sunt dezordini rare ce survin la distanță de o tumoră malignă primitivă sau de metastazele ei. Patogenia e neclară. Ele sunt secundare acțiunii unor substanțe secretate de tumora malignă sau sunt rezultatul reacției încrucişate a unor anticorpi antitumorali sau celule T cu țesuturile normale.

Tumorile maligne primitive pot secreta o varietate de mediatori (hormoni, proteine, factori de creştere, citokine sau anticorpi) cu efecte la distanță sau asupra unor organe țintă, care interferă cu comunicarea intercelulară, determinând disfuncționalități marcate celulare.

Simptomele generale paraneoplazice sunt reprezentate de febră, transpirații nocturne, anorexie, caşexie şi se datorează eliberării de limfokine implicate în răspunsul imun sau eliberării unor mediatori implicați în moartea celulelor tumorale precum factorul α al necrozei tumorale (TNFα). Pruritul este cel mai frecvent simptom la pacienții cu cancer (leucemii, limfoame) şi se poate datora hipereozinofiliei.

Semnele cutanate corelabile cu o malignitate internă sunt variate şi pot surveni înaintea diagnosticării acesteia, constituind markeri critici pentru diagnosticul precoce al unui cancer visceral ocult. Ele, însă, pot fi concomitente sau pot urma diagnosticării malignității interne. De asemenea, pot constitui indicatori de evaluare a răspunsului terapeutic al cancerului primitiv. Frecvent prezența lor se corelează, însă, cu un prognostic infaust.

1.1. Dezordini papulo-scuamoase paraneoplazice

Acanthosis nigricans (AN)

Se manifestă obişnuit printr-o îngroşare hiperpigmentată, catifelată a pielii la nivelul ariilor intertriginoase: axile, regiunea inghinală, regiunea cervicală, submamar. Din punct de vedere etiopatogenic AN poate fi benign familial, indus de medicamente, AN în cursul stărilor de hiperinsulinism (exemplu: diabet zaharat, obezitate), AN asociat cu dezordini endocrine dobândite sau cu boli autoimune la femei şi neoplazic. AN paraneoplazic prezintă trăsături clinice sugestive: apariția la vârste înaintate, neasociat cu obezitate, extensia rapidă a leziunilor cutanate floride pe arii anatomice neobişnuite precum membranele mucoase, palmele, plantele. El poate evolua

paralel cu alte sindroame paraneoplazice precum “tripe palms” şi semnul Lesser-Trelat.

AN survine obişnuit concomitent cu procesul malign intern care poate fi reprezentat de: adenocarcinom al tractului gastro-intestinal (stomac sau ficat), cancer pulmonar, uterin sau leucemie acută mieloidă. El poate, însă, să preceadă sau să urmeze diagnosticul de cancer şi poate fi markerul recidivei maligne la pacienți cu antecedente de cancer.

Mecanismul patogenic al apariției AN paraneoplazic este neelucidat, dar s-a decelat un nivel crescut al TGFα în această condiție, rezolvarea chirurgicală a cancerului inducând diminuarea acestui nivel şi remisiunea AN. Se presupune că activarea căilor de semnalizare prin legarea factorilor de creştere la receptorii cutanați specifici ar juca un rol important în patogenia AN paraneoplazic.

Diagnosticul se bazează pe semnele clinice, pe prezența leziunilor cutanate şi la nivelul scalpului, areolelor mamare şi pleoapelor, pe prezența unui nivel plasmatic normal al insulinei şi poate fi confirmat histopatologic: hiperkeratoza şi papilomatoza epidermului, rareori acantoliză. Interogatoriul bolnavului trebuie să se focalizeze pe vârsta debutului, antecedente de diabet zaharat sau hiperandrogenism, pe ingestia unor medicamente noi (steroizi, contraceptive orale, substituenți de estrogen) şi pe antecedentele familiale.

Tratament: nu există tratamente specifice eficiente. Preparatele topice cu calcipotriene, retinoizi şi uree s-au dovedit ineficiente.

Ichtioza dobândită

Este o dezordine foarte rară, cu manifestări clinice similare ichtiozei vulgare: scuame abundente albicioase sau brune, de dimensiuni mici, poligonale, care se ridică la marginile libere şi sunt localizate pe trunchi şi fețele de extensie ale membrelor, exceptând palmele şi tălpile. Ichtioza dobândită poate însoți o varietate de condiții nonmaligne (lupus eritematos sistemic, boala mixtă de țesut conjunctiv, sarcoidoza, endocrinopatii ce hiperparatiroidismul sau hipotiroidia, malnutriția, boli infecțioase ca tuberculoza, lepra, SIDA, poate fi indusă de medicamente precum acidul nicotinic, cimetidina, clofazimina). Ichtioza dobândită paraneoplazică poate surveni oricând în evoluția cancerului – care cel mai adesea este limfomul Hodgkin (70% din cazuri), sarcomul Kaposi, limfomul cutanat cu celule T, limfom nonhodgkinian, leucemie sau tumoră solidă (de sân, plăm-n sau veziculă biliară). Ichtioza dobândită poate fi manifestarea inițială a limfomului Hodgkin.

Mecanismul patogenic este neclar, dar se presupune că ar interveni în apariția modificărilor cutanate hipovitaminoza A şi hipocolesterolemia precum şi un răspuns autoimun direcționat împotriva pielii (ca în boala grefă contra

gazdă după transplant de măduvă osoasă), alogenia şi secreția de către tumorile solide a factorilor de creştere keratinocitari.

Diagnosticul se bazează pe aspectul clinic şi pe datele anamnestice (debutul la vârsta adultă, absența corelației cu ingestia de medicamente precum hipoglicemiantele din clasa statinelor, retinoizii, niacina, lansoprazolul recunoscute ca inducând xeroză generalizată). Examenul histopatologic nu are valoare diagnostică dar poate confirma suspiciunea clinică: ortokeratoză sau parakeratoză moderată, subțierea sau absența stratului granular, posibilă acantoză minoră şi infiltrat limfo-histiocitar perivascular în dermul superficial.

Tratamentul eficient al cancerului subiacent induce remisiunea ichtiozei dobândite. Sunt necesare terapii topice care să asigure hidratarea pielii şi să prevină evaporarea apei (α-hidroxi-acizi topici), precum şi emoliente cu uree şi propilenglicol.

Acrokeratoza paraneoplazică (sindromul Bazex)

Este exemplul tipic de sindrom cutanat paraneoplazic ce poate constitui primul semn al unei malignități oculte.

Leziunile cutanate constau în plăci eczematoase sau psoriaziforme simetrice pe ariile cutanate acrale (mâini, picioare, helixul auricular, vârful nasului şi scalp). Ele se asociază cu alopecie şi modificări unghiale (hiperkeratoză subunghială, onicodistrofii). Condiția este exclusiv paraneoplazică şi poate precede cu aproximativ un an diagnosticul malignității. 96% din cazuri sunt pacienți de sex masculin. Se asociază cu carcinomul scuamocelular al tractului superior aero-digestiv (limbă, planşeu oral, palat, amigdale, sinus piriform, laringe, faringe, esofag şi plămân). Alte cancere asociate acrokeratozei: adenocarcinom de colon şi sân, limfom Hodgkin.

Adesea sindromul Bazex survine concomitent cu alte paraneoplazii: dermatomiozită, acantosis nigricans, sindrom Lesser-Trelat.

Mecanismul patogenic este neelucidat. Se sugerează, însă, intervenția reactivității încrucişate între antigene tumorale şi membrana bazală sau antigene epidermice, secreția unor factori de creştere: TGF-α (tumor growth factor) şi factorul 1 de creştere insulin-like (ILGF 1), precum şi nivele serice scăzute de vitamina A.

Diagnosticul de acrokeratoză paraneoplazică este sugerat de simptomatologia cutanată (plăci scuamoase violacei, uneori cu progresie spre flictenizare, cu distribuție caracteristică şi constant pe vârful nasului şi helixul auricular).

Examenul histopatologic relevă modificări nespecifice: hiperkeratoză, acantoză, parakeratoză şi keratinocite diskeratozice, infiltrat limfocitar perivascular variabil.

Tratamentul tumorii maligne primitive se soldează la 90% din pacienți cu ameliorarea condiției. Corticosteroizii topici şi sistemici, retinoizii orali, PUVA-terapia sunt alternative terapeutice cu eficiență limitată în cazurile severe.

Boala Paget extramamară

Boala Paget se caracterizează clinic printr-o placă solitară net delimitată, eritematoasă, eczematoasă şi uşor infiltrată localizată obişnuit pe areola mamară. Boala Paget extramamară îmbracă aceleaşi trăsături clinice cu excepția localizării care tipic este reprezentată de aria cutanată bogată în glande apocrine a regiunii perianale sau vulvare şi, ocazional, de cea a feței şi organelor genitale externe masculine. În 30% din cazuri boala Paget extramamară se prezintă sub forma unor macule sau papule depigmentate, albicioase ce pot coexista cu leziuni eritematoase clasice.

Leziunile au o evoluție lent progresivă spre ulcerare, însoțindu-se de durere şi, eventual, adenomegalie regională.

Boala Paget extramamară este prin ea însăşi o leziune malignă de tip adenocarcinom intraepitelial, mai frecventă la sexul feminin şi care se corelează anatomic cu cancere imediat subiacente: adenocarcinom rectal secretor de mucină sau carcinom vezical cu celule de tranziție.

Din punct de vedere patogenic boala Paget extramamară pare să-şi aibă originea în celulele pluripotente epidermice. Proliferarea malignă invadează ulterior anexele şi dermul şi apoi ganglionii regionali, datorită abilității celulelor tumorale de a migra prin proteoliză şi angiogeneză.

Expresia unor subclase de enzime metaloproteinazice matriciale ca şi supraexpresia unor gene apoptotice (PIG7 şi LITAF) pot juca un rol în patogenia bolii Paget extramamare.

Diagnosticul se bazează pe datele examenului histopatologic care evidențiază prezența intraepidermică a celulelor Paget: celule rotunde, cu citoplasma palidă abundentă, PAS+, şi un nucleu mare, central, reticulat, precum şi prezența unui infiltrat dermic limfocitar. Testele imunohistochimice sunt negative pentru proteina S 100 şi sunt pozitive pentru antigenul carcinoembrionar şi keratine cu greutate moleculară mică.

Tratamentul leziunilor localizate constă în excizie chirurgicală sau chirurgir MOHS şi iradiere, iar cel al leziunilor nerezecabile constă în chimioterapie topică (bleomicină) sau sistemică (analogi de baze purinice).

Papilomatoza floridă cutanată

Condiție rară, manifestată clinic prin papule pruriginoase asemănătoare verucilor virale, cu dispoziție pe fețele dorsale ale mâinilor, pumnilor, pe trunchi şi, ocazional, pe față. Ele pot evolua concomitent cu leziuni de acantosis nigricans şi veruci seboreice eruptive, iar apariția lor

coincide cu prezența malignității interne. Severitatea şi evoluția lor este paralelă cu evoluția malignității interne.

Papilomatoza floridă cutanată însoțeşte frecvent un adenocarcinom gastric sau alte cancere intraabdominale şi, mai rar, un cancer pulmonar, de sân sau ganglionar.

Mecanismul patogenic se corelează cu prezența de nivele serice crescute ale factorilor de creştere induşi de tumoră (TNFα, EGF – epidermal growth factor) răspunzători de dereglarea difuză a keratinizării.

Diagnosticul se bazează pe evoluția rapidă şi progresivă a leziunilor papuloase care însoțesc procesul tumoral malign. Examenul histopatologic relevă modificări nespecifice: hiperkeratoză, acantoză, papilomatoză.

Tratamentul leziunilor cutanate este ineficient; acestea se remit odată cu remisiunea neoplaziei maligne asociate.

Keratodermia palmo-plantară

Keratodermia palmo-plantară dobândită (tilosis) se manifestă printr-o îngroşare hiperkeratozică uniformă cu tentă gălbui a tegumentelor palmelor şi plantelor ce determină aspectul de „pietre de pavaj" al acestora şi modificarea dermatoglifelor.

Formele erediatre de keratodermie palmo-plantară deşi se pot asocia cu neoplazii maligne, nu au semnificația unor paraneoplazii veritabile, ci de genodermatoze în care riscul de cancer este în legătură cu gene strâns corelate cu defectul genetic responsabil de dezordinea cutanată.

Forma punctată de keratodermie palmo-plantară dobândită survine frecvent după expunerea cronică la arsenic al cărui rol carcinogenetic este bine cunoscut.

Forma difuză de keratodermie palmo-plantară dobândită se asociază cu o varietate de cancere (de sân, pulmon, stomac, leucemii, limfoame), dar şi cu dezordini autoimune precum lupus eritematos sistemic, miastenia gravis, hipotiroidie severă, mielom multiplu. Ea survine frecvent în asociere cu acantosis nigricans, osteoartropatia hipertrofică, acrokeratoza paraneoplazică.

Din punct de vedere patogenic sunt implicați factori de creştere induşi de tumoră şi nivele crescute ale hormonului de creştere.

Diagnosticul se bazează pe instalarea recentă a unei hiperkeratoze palmo-plantare cu ştergerea dermatoglifelor, dar cu respectarea arhitecturii normale a pielii.

Tratamentul cancerului induce ameliorarea leziunilor cutanate. Acestea sunt influențate benefic de retinoizii orali şi terapia topică cu betametazonă şi acid salicilic.

Pitiriazis rotunda

Condiția se manifestă clinic prin plăci net delimitate, circulare, hiper/hipopigmentate (în funcție de fototipul cutanat) cu descuamare uniformă, localizate pe trunchi, fese, coapse, cu diametrul obişnuit între 1 şi 3 centimetri sau mai mari, uneori coalescente şi cu contur policiclic.

Leziunile evoluează insidios, persistă luni şi chiar decenii şi prezintă variații sezoniere ale dimensiunilor: se agravează iarna şi regresează vara. Poate evolua în afara neoplaziilor maligne ca boală familială, mai frecvent la japonezi, populația bantu din Africa de Sud şi negrii indieni din vest.

Pitiriazis rotunda este rar întâlnit în nordul Americii şi nordul Europei.

Cel paraneoplazic însoțeşte un carcinom hepatocelular, gastric sau o leucemie, un limfom, un cancer de prostată.

Mecanismul patogenic al pitiriazis rotunda paraneoplazic implică diminuarea expresiei filagrinei şi loricrinei corelată cu un proces anormal de diferențiere terminală keratinocitară în pielea afectată.

Diagnosticul se bazează pe aspectul şi evoluția leziunilor. Examenul histopatologic relevă modificări similare ichtiozei vulgare (hiperkeratoză, absența stratului granulos) cu hiperpigmentarea celulelor din stratul bazal.

Tratamentul constă în emoliente, retinoizi topici sau loțiuni cu lactat de amoniu. Leziunile se ameliorează odată cu tratamentul cancerului.

Semnul Lesser-Trelat

Defineşte creşterea rapidă în număr şi dimensiuni a keratozelor seboreice la un pacient cu un cancer intern. Survine mai frecvent în asociere cu alte sindroame paraneoplazice precum acantosis nigricans, sindromul „tripe palm” şi papilomatoza floridă cutanată. Keratozele seboreice eruptive sunt localizate pe ariile obişnuite de distribuție ale toracelui şi pot fi pruriginoase. Ele se pot asocia cu o varietate de tumori solide, cel mai adesea adenocarcinom de stomac, plămân, colon, rect, sân şi nu se disting clinic şi histopatologic de keratozele seboreice obişnuite.

Din punct de vedere patogenic se discută rolul PDGF (factorul de creştere derivat din plachete) şi al HPV (human papiloma virus). S-a evidențiat, de asemenea, alterarea nivelului seric al factorilor de creştere umani: TGFα, TGFβ, EGF.

Diagnosticul se bazează pe dezvoltarea lor bruscă în dimensiuni şi număr într-un interval scurt de timp. Trebuie avute în vedere şi celelalte circumstanțe de apariție a keratozelor seboreice multiple: erupțiile medicamentoase acute, eritrodermia exfoliativă, sarcina.

Tratamentul este facultativ, leziunile de keratoză seboreică regresând odată cu tratamentul procesului malign.

Sindromul “tripe palms” (al palmelor false)

Sindromul “tripe palms” survine frecvent în asociere cu acantosis nigricans, ceea ce sugerează că cele două manifestări ar putea constitui părți ale aceluiaşi sindrom.

Se manifestă sub forma unor rugozități palmare particulare, foarte asemănătoare stratului de înveliş sau reticulumului stomacului de bovidee. Leziunile cutanate preced adesea, cu 2 până la 15 luni, diagnosticul unei tumori maligne solide gastro-intestinale, bronho-pulmonare, genito-urinare, ovariene, ale capului şi gâtului.

În patogenia dezordinii ar interveni secreția de către tumora malignă a unor substanțe stimulatoare ale proliferării keratinocitare soldată cu îngroşarea palmelor.

Diagnosticul se bazează pe aspectul clinic caracteristic şi tabloul histopatologic care include hiperkeratoză şi acantoză şi prezența în 20% din mostrele bioptice a papilomatozei, acumulării de mucină şi a numeroase mastocite în derm.

Tratamentul cancerului induce remisiunea leziunilor palmare în 30% din cazuri.

1.2. Dezordini eritematoase

Dermatomiozita

Condiție morbidă autoimună ce asociază modificări cutanate caracteristice (rash heliotrop al pleoapelor, edem periorbitar, aspect poikilodermic al toracelui antero-superior, semnul Gottron, vasodilatație capilară la nivelul cuticulelor îngroşate unghiale, calcificări subcutanate şi fotosensibilzare, etc.) şi o miopatie simetrică progresivă, interesând muşchii centurilor, muşchii flexori anteriori ai gâtului, muşchii faringieni, esofagul superior sau muşchii respiratori, manifestată inițial prin astenie, fatigabilitate şi ulterior prin adinamie.

Riscul relativ al pacienților cu dermatomiozită de a dezvolta un cancer este de 6 ori mai mare decât la populația generală. De aceea orice caz de dermatomiozită trebuie evaluat conform vârstei şi sexului pentru un eventula proces malign evolutiv: ovarian, cervical, pulmonar, pancreatic, gastric şi limfomatos nonhodgkinian.

Asocierea unei malignități este mai frecventă la pacienții vârstnici, la cei care dezvoltă leziuni necrotice ale trunchiului sau leziuni de vasculită leucocitoclazică şi trebuie suspicionată când valorile CPK serice sunt normale, când boala nu răspunde la tratament, când anticorpii miozitici sunt absenți sau când biopsia musculară relevă o injurie capilară patentă.

În patogenia dermatomiozitei paraneoplazice au fost implicate ca mecanisme: stimularea sistemului imun de către antigenele tumorale şi inducerea unui proces autoimun împotriva antigenelor self din muşchi şi piele sau intervenţia unui agent infecţios sau toxic ce ar induce concomitent miozita şi dezvoltarea cancerului.

Diagnosticul dermatomiozitei paraneoplazice se bazează pe tabloul clinic cutanat şi polimiozitic, pe aspectele morfologice ale biopsiei musculare care evidenţiază necroza fibrilară, procesul regenerativ, variaţii în dimensiunile fibrei musculare şi infiltrat inflamator perivascular, pe modificările electromiogramei, pe prezenţa autoanticorpilor (antihistidil t-ARN sintetază, antiJo, anti Mi-2 şi antiparticule de recunoaştere a semnalului). Sunt obligatorii, de asemenea: evaluarea prin CT scanner a toracelui, abdomenului, pelvisului, măsurarea antigenului 125 pentru cancer la femeie.

Tratamentul constă în corticoterapie sistemică şi topică şi imunosupresoare nesteroidiene.

Erythema gyratum repens

Erythema gyratum repens se manifestă prin leziuni cutanate eritemato-scuamoase circinate sau concentrice, rapid progresive, plate sau uşor reliefate localizate predilect pe trunchi şi rădăcina membrelor, intens pruriginoase. În peste 2/3 din cazuri este un indicator al unei malignităţi interne. Este mai frecvent întâlnit la sexul masculin şi asociază de cele mai multe ori un carcinom renal cu celule de tranziţie, un cancer esofagian sau pulmonar sau un cancer mamar.

Erythema gyratum repens poate surveni, de asemenea, în asociere cu o tuberculoză, cu un sindrom CREST sau cu sarcina, sau în afara oricărei alte asocieri morbide.

Din punct de vedere patogenic se presupune intervenţia unei reacţii încrucişate între anticorpii direcţionaţi împotriva tumorii şi proteine normale cutanate având ca rezultat un răspuns inflamator cutanat cu propagare rapidă în care fibroblastele par să joace un rol important.

Diagnosticul este susţinut de aspectul şi rapida extindere a leziunilor, diferind de eritemul inelar centrifug (care se extinde lent, are o scuamă caracteristică şi este mai puţin pruriginos), de eritemul migrator cronic (lipsit de scuamă şi cu anticorpi anti Borelia burgdorferi prezenţi) şi de eritemul marginat (rash evanescent fără scuame şi prurit). Examenul histopatologic evidenţiază prezenţa unui infiltrat limfocitar perivascular, a unei spongioze focale şi a unei parakeratoze.

Tratamentul cortizonic, cu Azathioprină şi vitamina A şi-a dovedit eficienţa. Leziunile se remit tipic sub tratament anticanceros.

Osteoartropatia hipertrofică

Sindromul osteoartropatiei hipertrofice asociază o hiperplazie asimptomatică a țesuturilor moi ale falangelor distale (clubbing digital) şi o creştere a convexității unghiilor, leziuni de periostită prin neoformație osoasă şi poliartralgii (genunchi, glezne, pumni, coate).

90% din cazurile de osteoartropatie hipertrofică dobândită asociază un cancer pulmonar cu celule mici; restul cazurilor evoluează concomitent cu o boală cronică pulmonară, hepatică sau cardio-vasculară. Clubbing-ul digital se asociază frecvent unui adenocarcinom sau mezoteliom.

În patogenia periostitei şi neoformației osoase ar fi implicați mediatori umorali neurali şi nivele crescute ale factorului de creştere endotelial (VEGF), iar clubbing-ul digital ar fi consecința deficitului de oxigenare tisulară prin formarea de dopuri vasculare plachetare şi megacariocitare sau prin producerea anormală de substanțe vasoactive.

Diagnosticul se bazează pe modificările osteo-articulare şi pe aspectului radiografic de periostită a extremităților distale şi proximale tibiale, peroniere, cubitale însoțite de efuziuni sinoviale în marile articulații.

Tratamentul vizează sindromul algic şi constă în vagotomie unilaterală. Periostita se remite sub tratament anticanceros.

Reticulohistiocitoza multicentrică

Este o dezordine rară ce asociază leziuni cutanate papuloase sau nodulare de culoarea pielii sau roşu-brune, uneori pruriginoase, localizate pe față, urechi, membrele superioare şi, inconstant, pe mucoasa orală, cu o artrită distructivă asemănătoare artritei reumatoide mutilante ce poate interesa mâinile, genunchii şi umerii. Este mai frecventă la sexul feminin şi la vârsta medie.

În 1/3 din cazuri reticulohistiocitoza multicentrică precede diagnosticul de cancer cu localizare mamară, pulmonară, musculară, gastro-intestinală, genito-urinară sau hematologică. Boala se mai poate asocia cu diabetul zaharat, hipotiroidia, ciroza biliară primitivă, tuberculoza.

În patogenie este implicată o dezordine reactivă ce stimulează producerea de histiocite. Boala se însoțeşte de o creştere a numărului de macrofage, a interleukinelor secretate de celulele endoteliale şi a factorului α al necrozei tumorale (TNFα). Histiocitele se diferențiază în celule multinucleate gigante a căror prezență se corelează cu distrucția osoasă.

Diagnosticul se bazează pe modificările histopatologice şi datele testelor de imunohistochimie. Astfel, sunt prezente în derm colecții de histiocite RANK-L pozitive şi celule gigante multinucleate atipice cu citoplasma eozinofilă, PAS+. Testele imunohistochimice sunt pozitive pentru OKM1, Mo şi

lizozim şi negative pentru proteina S 100 şi OKT 6 (CD 1), excluzându-se, astfel, originea în celulele Langerhans şi diagnosticul de histiocitoză X.

Tratamentul constă în corticoterapie sistemică, AINS, clorambucil, ciclofosfamidă, methotrexat, ciclosporină. Noile terapii moleculare inhibitoare a factorului de necroză tumorală determină o regresie marcată a bolii.

Eritemul migrator necrolitic

Condiţie rară, manifestată prin leziuni cutanate policiclice eritematoase cu pustule superficiale, vezicule sau bule, migratorii, dureroase, localizate predilect în ariile flexurale, pe abdomenul inferior şi ariile proximale ale membrelor inferioare, stomatită, scădere ponderală, anemie.

Eritemul migrator necrolitic asociază cel mai frecvent un neoplasm pancreatic cu celule α secretorii de glucagon (este prezent la 67-90% din pacienţii cu glucagonom simptomatic). El mai poate fi prezent la pacienţi cu adenocarcinom jejunal şi rectal dar şi la cei cu atrofia vilozităţilor intestinale, hepatită B sau sindrom mielodisplazic.

În patogenia lui este implicat rolul hipoaminoacidemiei induse de glucagon prin stimularea consumului şi utilizării hepatice a unor aminoacizi.

Diagnosticul se bazează pe datele paraclinice ce caracterizează sindromul glucagonomului: nivelul seric crescut al glucagonului, eventual al insulinei, pe intoleranţa la glucoză şi răspunsul anormal glucagonic la administrarea de arginină şi hipoaminoacidemie. Arteriografia celiacă decelează tumora pancreatică primitivă prin evidenţierea hipervascularizaţiei tumorale. Examenul histopatologic evidenţiază acantoză cu spongioză, lacune intraepidermice şi subcornoase. Prezenţa de keratinocite fusiforme cu nuclei picnotici.

Obişnuit boala este diagnosticată tardiv, în faza metastazantă.

Tratament: leziunile cutanate se remit sub chemoterapie (dacarbazină) sau după rezecţia chirurgicală a tumorii, sau sub tratament cu analogii de somatostatină (octreotide), perfuzii cu aminoacizi.

Sindromul Sweet

Se manifestă prin debut febril, neutrofilie, leziuni cutanate reprezentate de plăci sau noduli eritematoşi diseminaţi pe extremităţile superioare, faţă, cu eventuală evoluţie spre veziculizare, flictenizare sau pustulizare. Este de 4 ori mai frecvent la sexul feminin şi în 20% din cazuri asociază un neoplasm malign pe care-l precede sau cu care coincide: leucemie mieloidă acută (80% din cazuri), adenocarcinom mamar, al tractului gastro-intestinal sau genito-urinar. Alte circumstanţe de apariţie a sindromului Sweet sunt: postmedicamentos (GSF, antibiotice, acid all trans-retinoic), asociat unor boli autoimune precum policondrita recurentă, unor infecţii cu micobacterii sau unor boli hematologice (sindrom mielodisplazic).

Mecanismul patogenic al infiltratului neutrofilic ar avea la bază anomalii ale celulelor T (modulatorii răspunsului imun mediat de celulele T precum infliximab şi ciclosporina au efect benefic terapeutic). Se mai discută anomalii ale chemotactismului neutrofilic, prezența autoanticorpilor antineutrofilici, anomalii în producerea sau răspunsul citokinelor (IL 6 şi GCSF endogen).

Diagnosticul se bazează pe tabloul clinic, pe modificările hematologice periferice (neutrofilie, anemie, VSH crescut) şi pe examenul histopatologic care evidențiază prezența infiltratului neutrofilic dermic în absența oricărei infecții.

Tratament: alternativele soldate cu rezultate parțiale sunt reprezentate de corticoterapie sistemică, AINS, ciclosporină, dapsonă, metronidazol, methotrexat. Ele se asociază cu tratamentul cancerului intern.

1.3. Dezordini buloase

Pemfigus paraneoplazic

Este o entitate morbidă ce asociază o stomatită severă eroziv-ulcerativă persistentă cu o erupție cutanată polimorfă eritemato-veziculo-buloasă şi erozivă, care în 2/3 din cazuri survine la pacienți deja diagnosticați cu procese maligne precum dezordini limfo-proliferative cu celule B (limfom nonhodgkinian), leucemie limfatică cronică şi, mult mai rar, cu cancer uterin, melanom, sarcom cu celule fusiforme, carcinom cu celule renale. Pemfigusul paraneoplazic se remite obişnuit în 6-18 luni odată cu rezolvarea unor tumori ca timomul sau tumora Castleman, în timp ce asocierea cu tumori maligne se soldează rapid cu deces.

Mecanismul patogenic presupune prezența autoanticorpilor dirijați împotriva unor proteine asociate desmozomilor: desmogleina 1 şi desmogleina 3, dar mai ales, envoplakina şi periplakina. Prezența acestor autoanticorpi, a antigenului 2 al pemfigoidului bulos şi a unui antigen necunoscut de 170 kDa constituie markeri distinctivi pentru pemfigusul paraneoplazic.

Diagnosticul se bazează pe manifestările clinice şi examenul histopatologic care evidențiază acantoliză suprabazală, necroză keratinocitară individuală şi o dermatită vacuolară de interfață. Imunofluorescența directă relevă prezența autoanticorpilor IgG şi a fracțiunii C3 interkeratinocitar şi pe membrana bazală.

Imunofluorescența indirectă pe epiteliu de tranziție vezical de şobolan sau şoarece şi testul immunoblott evidențiază anticorpi direcționați împotriva envoplakinei şi periplakinei.

Tratamentul procesului malign poate să influențeze benefic leziunile cutanate. Pemfigusul paraneoplazic este rezistent la tratament impunând

asocierea corticoterapiei sistemice cu ciclosporina sau tratament cu ciclofosfamidă sau plasmafereză. S-au mai încercat: Ig i.v., rituximab, thalidomida, săruri de aur, dapsona, micofenolat mofetil.

1.4. Dezordini variate

Sindromul carcinoid

Este o manifestare neobişnuită a tumorilor carcinoide – tumori de origine neuroendocrină. Sindromul carcinoid se manifestă prin modificări cutanate ce debutează cu o erupţie eritematoasă fototoxică care evoluează spre flictenizare şi hiperpigmentare ca în pelagră. Flushing-ul, prezent la 75% din cazuri, difuz sau pătat, interesează faţa şi partea mediană a corpului, evoluează episodic, este precipitat de stress, alimente calde, ciocolată, alcool, brânză şi duce la modificări cutanate persistente: telangiectazii, cuperoză. Alte simptome ale sindromului carcinoid sunt reprezentate de: diaree, bronhospasm, disfuncţii valvulare cardiace.

Pentru identificarea tumorii maligne primitive, adesea submucoasă şi de dimensiuni mici, se utilizează iridium 111 legat de octreotide ce se leagă de receptorii somatostatinei (SSTRs 1-5) exprimaţi pe suprafaţa tumorii. Tumora mai poate fi localizată prin examen tomografic cu emisie de pozitroni.

Din punct de vedere patogenic manifestările clinice la pacienţii cu sindrom carcinoid se datorează anomaliilor de metabolizare a triptofanului. Aproximativ 1% din triptofanul adus de dietă este folosit pentru producerea de serotonină care este metabolizată la 5 HIAA (acid 5-hidroxi-indolacetic) şi secretată în urină. Restul este utilizat pentru sinteza de ribonucleotide niacinice care sunt metabolizate mai departe în NAD (nicotinamidă-adenin-dinucleotide) şi NAD-fosfat. Aceşti doi cofactori intervin în reacţiile de oxido-reducere, în transportul electronilor şi în producerea de ATP.

La pacienţii cu sindrom carcinoid, aproximativ 60% din triptofanul din dietă este şuntat de la producerea de serotonină, interferarea metabolismului energetic fiind responsabilă de simptomele gastro-intestinale şi ale SNC. Studii recente sugerează rolul patogenic declanşator al p 53, VEGF, PDGF şi factorului apoptotic bcl-2.

Diagnosticul se bazează pe tabloul clinic cutanat, pe nivelele urinare crescute de acid 5-hidroxi-indolacetic şi pe datele investigaţiilor imagistice (CT abdominal pentru depistarea metastazelor, tomografia cu emisie de pozitroni pentru localizarea tumorii primitive).

Tratamentul este paliativ, simptomatic: agenţi anti H2 pentru flushing, opiacee şi agenţi antiserotoninici pentru diaree, clorpromazină sau corticosteroizi pentru bronhospasm.

Octreotide (analog al somatostatinei) ameliorează simptomatologia şi reduce nivelul urinar al 5 HIAA.

Chemoembolizarea pentru inducerea necrozei leziunilor metastatice hepatice are efect benefic asupra evoluției simptomatologiei.

Chemoterapia (lomustină+5 fluorouracil) are rezultate favorabile.

Hipertrichoza lanuginoasă dobândită

Condiție rară ce se manifestă clinic prin apariția de fire de păr fin, subțire, nepigmentat, uneori lung, uşor de extras, de tip lanugo pe frunte, urechi, nas, sau pe arii extinse ale trunchiului şi extremitățile membrelor. Inconstant sunt prezente leziuni de acanthosis nigricans, hipertrofia papilelor linguale, glosită, anomalii de miros şi de gust.

Creşterea părului poate precede sau poate urma diagnosticului de cancer, care de cele mai multe ori este o tumoră solidă pulmonară, colorectală sau de sân.

Se presupune că în patogenie sunt implicate anomalii ale hormonilor virilizanți.

Diagnosticul se bazează pe examenul clinic şi pe examenul histopatologic care evidențiază prezența de fire de păr de tip lanugo. Trebuie excluse alte condiții ce se manifestă cu hipertrichoză precum: tireotoxicoza, sindromul şocului toxic, porfiria, SIDA, precum şi hipertrichoza indusă iatrogen (fenitoin, ciclosporină).

Tratamentul cancerului determină regresia simptomatologiei cutanate.

Sindromul Trousseau (tromboflebita migratorie)

Condiție caracterizată clinic prin episoade recurente de tromboze superficiale ce interesează fie sistemul arterial, fie cel venos şi determină apariția de cordoane eritematoase, dureroase, sau noduli subcutanați la nivelul trunchiului sau extremităților. Aceste leziuni se aseamănă cu cele din celulită, eritem nodos, limfangită, vasculită.

50% din tromboflebitele migratorii se asociază cu adenocarcinom (de coadă sau cap de pancreas) sau cu neoplasm pulmonar.

Mecanismele patogenice implicate ar fi reprezentate de: expresia unui factor tisular activator al căii extrinseci de coagulare; eliberarea unei cistein-proteaze derivată din tumoră ce activează direct factorul X; inducerea unei stări de relativă rezistență la proteina C activată; activarea directă a plachetelor prin fragmente de membrană a celulelor tumorale; efectele indirecte ale citokinelor derivate din tumoră.

Tratamentul este constituit de heparină până la ablația tumorii maligne.

- **Sindroame paraneoplazice cutanate** – grup heterogen de dermopatii a căror recunoaştere poate permite detectarea precoce a unui cancer ocult. Aproximativ 70% din cancerele pacienților cu sindroame paraneoplazice pot fi detectate prin anamneză, examen fizic şi screening adaptat sexului şi vârstei.

Capitolul XIX Infecții transmise sexual

Grup heterogen de infecții, cauzate de diverse microorganisme, asociate cu activitatea sexuală.

Incidența acestora este în creştere, conform raportărilor OMS fiind diagnosticate anual aproximativ 250 milioane cazuri noi.

1. Sifilisul (luesul, lues venerea)

1.1. Definiție

Este o boală infecțioasă din grupa treponematozelor, transmisă cel mai adesea pe cale sexuală, cu evoluție cronică, ondulantă, care poate afecta şi descendenții datorită posibilității infecției transplacentare.

1.2. Etiologie

Agentul cauzal este un microorganism spiralat din genul Treponema, subțire, mobil, de 5-15 µm lungime şi 0,1-0,2 µm grosime, cu 6-14 spire, numit *Treponema pallidum* sau *Spirocheta pallida*. Acesta poate fi pus în evidență prin microscopie în câmp întunecat (ultramicroscopie) în stare vie în serozitatea din leziuni, prin metode de colorare şi impregnare (impregnație argentică), metode de imunofluorescență, microscopie în contrast de fază, microscopie electronică, inocularea la animale de laborator.

Aceasta din urmă relevă că microorganismul este constituit dintr-un cilindru protoplasmatic, un nucleu, un periplast, filamente axiale şi o membrană externă. Se reproduce prin diviziune transversală la 30 de ore.

Treponema pallidum este fragilă, supraviețuirea în afara organismului fiind redusă. Este distrusă prin căldură, uscare, spălare cu apă şi săpun, antiseptice uzuale. Congelată în țesuturi la -78^{0}C îşi păstrează viabilitatea şi virulența până la 9 ani. Nu poate fi cultivată pe medii artificiale, dar poate fi menținută pe culturi de țesuturi şi poate fi inoculată la animale (maimuță, iepure).

1.3. Epidemiologie

Sifilisul este o boală răspândită în întreaga lume, care a evoluat de-a lungul timpului în valuri epidemice asociate unor condiții sociale instabile. Incidența este cunoscută numai pe ariile de pe glob unde există sisteme de raportare obligatorie. Un caz din cinci se pare că rămâne însă nedepistat. Este

răspândit la ambele sexe, cu o predominanță la bărbat. Sifilisul primar şi secundar este cel mai des întâlnit în perioada de viață sexuală activă, frecvența fiind mai mare la grupele de vârstă 20-25 ani. Incidența este însă în creştere, actualmente, între 15 şi 19 ani, boala putând fi contractată de la 12-13 ani. Este mai frecvent în mediul urban, dar numărul de cazuri a crescut în multe țări şi în mediul rural. Unele grupuri de populație au risc crescut de îmbolnăvire.

Transmiterea sifilisului este favorizată de o serie de factori, socio-economici, demografici, educaționali, comportamentali, medicali ş.a. Contaminarea se realizează prin leziuni deschise, aşa cum sunt şancrul sifilitic şi sifilidele mucoase erodate.

Modalitățile de transmitere directă a sifilisului câştigat sunt: contactul sexual (90% din cazuri), calea extragenitală (sărut „umed", inocularea accidentală prin înțepătură, muşcătură, pe soluții de continuitate, rar întâlnită în practică; transfuzia de sânge proaspăt, rar incriminată astăzi); transmiterea prin umori infectate (sânge, salivă, spermă, urină), posibilă; transmiterea prin leziuni deschise ale altor dermatoze (herpes, eczemă, acnee etc.) de asemenea poate fi realizată; transmiterea indirectă prin obiecte contaminate este excepțională.

Sifilisul prenatal (congenital) este transmis transplacentar de la mama bolnavă, începând cu luna a IV-a – a V-a de sarcină (actualmente este demonstrată trecerea treponemelor la produsul de concepție de la 8-9 săptămâni de sarcină, dar imaturitatea imunologică a acestuia face să lipsească răspunsul la infecție). Frecvența atingerii fetale depinde de stadiul evolutiv al sifilisului mamei şi de tratamentul acesteia. Incidența sifilisului prenatal variază de la o țară la alta, după cum există sau nu un control clinic şi serologic obligatoriu al gravidei.

1.4. Manifestări clinice

Sifilisul câştigat

Sifilisul câştigat este împărțit în sifilis recent şi tardiv. Sifilisul recent la rândul său este clasificat în primar, secundar şi latent recent. Sifilisul tardiv se împarte în sifilis latent tardiv şi sifilis terțiar (Centers of Disease Control – CDC, World Health Organization – WHO).

- **Sifilisul primar**

Perioada de incubație este de 10 – 90 zile (în medie 3 săptămâni). Rar este mai scurtă – număr mare de treponeme sau virulență crescută a acestora, frecvent este mai lungă, în situația în care se administrează în această perioadă tratamente cu antibiotice treponemicide, în cantitate insuficientă pentru a preveni boala.

Perioada primară începe de la apariția şancrului şi durează 4-8 săptămâni, până la vindecarea acestuia. Se caracterizează prin şancrul de inoculare şi adenopatia satelită.

- Şancrul sifilitic (şancrul de inoculare) se dezvoltă la poarta de intrare a treponemei (90% din cazuri genital, rar perigenital, excepțional extragenital).

  Leziunea tipic este o eroziune unică, de 0,3-3 cm în diametru, rotundă sau ovalară, cu margini regulate, fundul curat, roşu, acoperit de o serozitate, iar baza dură. Este nedureros, neinflamator. Simultan sau în interval de câteva zile pot apare leziuni multiple. Localizările comune sunt: la bărbat – glandul penisului, frenul, prepuțul, mai puțin frecvent în regiunea pubiană, scrotul, meatul urinar extern; la femei – labia minora şi majora, comisura vulvară posterioară, colul uterin, meatul uretral, foarte rar pereții vaginali. Extragenital leziunile se pot localiza la nivelul anusului, rectului, buzelor, limbii, amigdalelor palatine, pleoapelor, degetelor, mamelonului etc.

  Şancrul se vindecă spontan în 3-6 săptămâni.

  Şancrul poate îmbrăca numeroase aspecte atipice: ulceros, fisurar, hipertrofic, crustos, difteroid, gangrenos, gigant, pitic etc.

  Diagnostic diferențial: herpesul genital, sifilidele erozive, leziunile traumatice, şancrul moale, şancrul din limfogranulomatoza veneriană, scabie, erupțiile fixe medicamentoase, aftele, balanitele şi vulvitele erozive, infecțiile micotice, carcinomul scuamocelular, ulcerul tuberculos, fisurile anale, amigdalitele etc.
- Limfadenopatia regională: apare la 7-10 zile de la constituirea şancrului. Leziunile genitale sunt însoțite de adenopatie bilaterală, poliganglionară, iar leziunile extragenitale de adenopatie unilaterală. Inghinal adenopatia este poliganglionară, un ganglion fiind mai mare şi ceilalți mai mici („cloşca cu pui"). Nodulii limfatici sunt măriți de volum, duri, neaderenți la planurile profunde şi superficiale, nedureroşi, nu supurează şi persistă 2-3 luni.
- **Sifilisul secundar** începe la 6-8 săptămâni de la apariția şancrului, fiind caracterizată prin erupții cutaneo-mucoase diseminate, simetrice, nepruriginoase, rezolutive, poliadenopatii, manifestări generale şi viscerale. Evoluția este de 2-3 ani, cu succesiunea perioadelor active eruptive, cu durată de câteva săptămâni, întretăiate de perioade de linişte variabile ca durată.

Simptomele constituționale pot precede sau acompania leziunile cutaneo-mucoase: febră, cefalee, artralgii, mialgii, stare generală alterată, scădere moderată în greutate, dureri osoase nocturne (osteocope).

Poliadenopatia, cu ganglioni mici, mobili, nedureroşi atinge cu precădere grupele cervicale posterioare, suboccipitale, retroauriculare, epitrohleene, inghinale.

Manifestările cutaneo-mucoase – sifilidele secundare

Leziunile cutanate (sifiloderm): în sifilisul secundar recent erupția cutanată este obişnuit generalizată, nedureroasă, nepruriginoasă, distribuită simetric; în fazele tardive leziunile sunt localizat obişnuit palmar şi plantar.

- Sifilide eritematoase (rozeola sifilitică): cele mai precoce leziuni secundare, sunt macule roşii-arămii sau roz pal (ca floarea de piersic), rotunde sau ovalare, cu marginile estompate, simetrice, nepruriginoase, fără scuame, distribuite pe trunchi şi rădăcina membrelor. Se vindecă spontan în 2-3 săptămâni, cu restitutio ad integrum sau cu pigmentări reziduale.

  Diagnostic diferențial: rozeole medicamentoase, rozeole din alte boli infecțioase (exanteme din rujeolă, rubeolă, alte boli virale), pitiriazisul versicolor, pitiriazisul rozat Gibert.
- Leziunile mucoase sunt prezente la 1/3 din pacienții cu sifilis secundar. Cel mai frecvent se întâlnesc atingerile faringiene şi laringiene (faringită, laringită, amigdalită). Sifilidele erozive mucoase (plăci mucoase) sunt eroziuni sau ulcerații, rotunde sau ovalare, acoperite de o membrană cenuşie, nedureroase. Aceste leziuni sunt extrem de contagioase. Localizările obişnuite sunt: mucoasa bucală (lingual, jugală, gingivală, a părții interne a buzelor), faringiană, laringiană, genitală, anală.

  Diagnostic diferențial: leziuni traumatice, eroziuni postbuloase, afte, lichen eroziv, stomatite erozive.
- Sifilidele papuloase: papule rotunde sau ovalare, 3 mm în diametru, roşii-arămii, nepruriginoase, acoperite de o scuamă fină, ca un guleraş de descuamare (Biet), diseminate simetric sau cu topografie predilect regională (pe față, genital, palmo-plantar). În localizările pe mucoase şi semimucoase erodează. Evoluția este în pusee, primul val apărând imediat după apariția rozeolei şi plăcilor mucoase. Dispar în câteva săptămâni, lăsând uneori macule pigmentare. Varietăți ale sifilidelor papuloase sunt: papulo-erozive, hipertrofice (condylomata lata), lichenoide, psoriaziforme, seboreice, foliculare, fisurare, papulo-pustuloase, anulare etc.

  Sifilidele papuloase au tendința de a disemina, dar pot fi şi localizate, asimetrice, figurate, confluente etc. Aranjamentul poate fi în plăci, inelar, serpiginos, corimbiform (o papulă mare situată central, înconjurată de papule mici, satelite).

  Diagnostic diferențial: sifilidele papuloase trebuie să fie deosebite de leziunile din lichen plan, prurigo, scabie, psoriazis în picătură, parapsoriazis, acnee vulgară, dermatită seboreică ş.a., sifilidele hipertrofice de verucile ano-genitale etc., iar sifilidele ulceroase şi ulcero-crustoase de ectimă.

- Alte tipuri de sifilide sunt: pigmentare, ulceroase (ectimatoase), ulcero-crustoase (rupioide), fiind considerate leziuni secundare tardive.
- Lues maligna este o formă rară de sifilis secundar caracterizată prin leziuni ulcerate severe sau leziuni rupioide, acompaniate de simptome constituționale importante.

Atingerea fanerelor

- Alopecia sifilitică: pot fi arii mici de alopecie („în paşi pe zăpadă", „în luminişuri") sau alopecie difuză.
- Leziunile unghiale: atunci când leziunile de sifilis sunt localizate periunghial sau pe patul unghiei poate apare aspectul de perionixis şi onixis.

Manifestările neurologice: cefalee, paralizia unuia sau mai multor nervi cranieni, anomalii ale lichidului cefalorahidian pot fi remarcate, rar meningomielită cu paraplegie.

Alte manifestări de organ sunt: hepatită, splenomegalie, glomerulonefrită, atingeri cardiovasculare, pulmonare (infiltrat nodular), gastrită, periostită, osteomielită, poliartrită, nevrită optică, irită, retinită, paralizii ale nervilor cranieni etc.

Sifilisul secundar este deci caracterizat prin erupții recurente, la nivel cutanat şi mucos şi atingeri sistemice prin bacteriemie. Erupțiile recurente au tendința de a deveni mai figurate sau inelare, mai extinse şi asimetrice.

- **Sifilisul latent:** este o etapă de linişte aparentă, după stingerea infecției secundare, în cursul căreia treponemele persistă încă în organism; nu există simptome şi leziuni cutanate sau mucoase, lichidul cefalorahidian nu prezintă modificări, fiind modificate doar testele serologice (testele treponemice sunt indicate pentru a stabili etiologia sifilitică a reacțiilor serologice).
    - Sifilisul latent recent: infecția este dobândită de mai puțin de 1-2 ani (CDC, WHO).
    - Sifilisul latent tardiv: infecția este dobândită de mai mult de 1-2 ani (CDC, WHO).

Diagnosticul se bazează pe istoricul bolii, istoricul seroreacțiilor, examenul clinic al bolnavului.

- **Sifilisul terțiar (sifilis tardiv):** nu este o perioadă evolutivă obligatorie, doar 1/3 din pacienții cu sifilis latent netratat dezvoltă leziuni de sifilis terțiar în 1 până la 20 ani. Acum este rar semnalat datorită depistării şi tratării precoce a majorității cazurilor de sifilis.

Se caracterizează prin leziuni distructive localizate la nivelul oricărui organ sau teritoriu din organism.

Leziunile cutanate: sunt sifilidele nodulare (tuberculoase) şi gomele. Ele apar după 3-7 ani de evoluție a bolii.

- Sifilidele nodulare (tuberculoase): sunt noduli duri, rotunzi, roşii-arămii, mai mari de 0,5 cm, indolori, nepruriginoşi. Se grupează în placarde arciforme sau policiclice luând aspect de potcoavă, rinichi, inel, limbă, leziuni serpiginoase, cicatrizându-se în centru şi extinzându-se prin periferie. Pot fi uscate sau ulcerate. Pot apare oriunde la nivel cutanat, dar localizările de elecție sunt brațele, spatele şi fața.

  Diagnostic diferențial: lupus tuberculos, sarcoidoză cutanată, lepră, bromide, iodide, rozacee, lupus eritematos, carcinoame, psoriazis, boala Bowen, mycosis fungoides etc.
- Gomele sifilitice: sunt noduli subcutanați, rotunzi sau ovalari de 2-10 cm diametru, nedureroşi, cu evoluție stadială. Localizările de elecție sunt: gamba, scalpul, fața, toracele anterior, palatul. Pot apare solitare, unilaterale sau diseminate. Debutează ca mici noduli profunzi şi cresc până la dimensiuni de centimetri. Inițial sunt duri, apoi se ramolesc (centrul devine necrotic), ulcerează lăsând o pierdere de substanță cu marginile tăiate drept şi baza infiltrată, vindecarea fiind lentă, cu cicatrice atrofică.

  Diagnostic diferențial: gomele din tuberculoza cutanată, micozele cutanate profunde etc.
- Manifestările terțiare bucale:
  - gome ale limbii (obişnuit lateral), palatului (distrugeri, perforații), glosită interstițială cronică, leucoplazii, arii de depapilare, sifilide tuberculoase ale buzelor.
- Manifestările terțiare osteo-articulare:
  - osteo-periostită, osteită gomoasă, osteită sclerozantă, artropatii.
- Atingerile viscerale:
  - cardiovasculare: atingeri coronariene, aortită, anevrism aortic.
  - rar: hepatice, splenice, intestinale, pulmonare, renale.
- Manifestările neurologice:
  - neurosifilisul poate fi asimptomatic, poate determina atingeri ale meningelui, vasculare sau parenchimatoase (tabes, paralizie generală progresivă), mielite.

Sifilisul prenatal (congenital)

Sifilisul prenatal este sifilisul transmis de la mama cu boală recentă evolutivă la produsul de concepție.

Transmiterea transplacentară a Treponemei se produce din primele săptămâni ale sarcinii, dar manifestările la produsul de concepție nu apar înainte de luna a 4-a de sarcină. Tratarea corectă a mamei înainte de luna a patra poate preveni infectarea fătului. Dacă mama prezintă infecție recentă şi

infectarea fătului se produce imediat după luna a 4-a de sarcină, moartea intrauterină a fătului, macerarea şi avortul spontan pot fi întâlnite în 40% din cazuri. Naşterea prematură sau la termen a unui copil neviabil este de asemenea posibilă. Manifestările pot fi de asemenea neletale, reversibile sau nu, apărând de la naştere sau mai târziu, traduse clinic prin stigmate sau manifestări active. O altă posibilitate este naşterea unui copil sănătos clinic, cu serologie pozitivă sau negativă.

Dacă infecția mamei evoluează de 2 sau mai mulți ani, transmiterea la făt este rar întâlnită.

Manifestări clinice

- **Sifilisul congenital precoce:**
  - apare de la naştere sau în primii 2 ani de viață;
  - manifestările cutanate sunt similare cu cele din sifilisul secundar câştigat:
    - sifilidele eritematoase;
    - sifilide papuloase: la nivelul extremităților, în special palmar, plantar şi pe față;
    - sifilide fisurare periorificiale: peribucal, perinazal;
    - leziuni papulo-scuamoase: la vârsta de 2-3 ani;
    - sifilide papulohipertrofice (condylomata lata): obişnuit în primul an de viață şi nu la nou-născut;
    - sifilidele infiltrative difuze;
    - pemfigusul sifilitic: bule pe o bază eritematoasă, infiltrată, localizate palmar şi plantar. Se transformă în pustule, se deschid şi lasă eroziuni exudative. Pot fi localizate şi la nivelul pumnului, cotului, rar pe alte regiuni cutanate.
  - manifestările mucoase: rinită (coriză purulentă), laringită.
  - alte manifestări:
    - adenopatii;
    - hepatosplenomegalie;
    - osteocondrită diafizo-epifizară (epifizită) – provoacă dureri la mişcare, ceea ce duce la refuzul sugarului de a se mişca (pseudoparalizia Parrot), osteoperiostită, decalcificări complicate cu fracturi;
    - sindrom nefrotic, glomerulonefrită acută;
    - manifestări neurologice: meningită, meningoencefalită, hidrocefalie obstructivă, paralizii ale nervilor cranieni, accidente cerebrovasculare;
    - manifestări oculare: coroidită, rar uveită;
    - febră, paloare, anorexie, greutate redusă la naştere, facies senescent etc.

- **Sifilisul prenatal tardiv:**
  - apare după vârsta de 2 ani, iar leziunile active sunt corespunzătoare celor din sifilisul terțiar dobândit:
  - leziunile cutanate şi mucoase: sunt sifilide nodulare şi gome;
  - alte manifestări:
    - keratită interstițială, iridociclită, corioretinită, nevrită optică;
    - atingeri osoase: osteoperiostită plastică, gome, hidrartroze, perisinovită;
    - tulburări auditive: surditate (neurolabirintită);
    - manifestări cardiovasculare;
    - atingeri neurologice: paralizie generală juvenilă, tabes dorsalis ş.a.
  - stigmatele sunt defecte de dezvoltare secundare proceselor distructive anterioare:
    - cicatrici radiare peribucale secundare unor sifilide infiltrative;
    - nasul „în şa", „cioc de papagal", „picior de ciaun", „lornietă" etc. prin gome localizate pe un anumit os nazal;
    - bosele frontale, mandibula proeminentă, boltă palatină ogivală, tibia „în iatagan" ş.a.;
    - distrofii dentare: dinți Hutchinson, interesează incisivii mediani superiori, care au aspect conic şi neregularități ale marginii libere; primii molari cu suprafață ocluzivă plată, cu mici ridicături (cuspizi abortivi); modificări de implantare ale dinților, vulnerabilitate dentară;
    - sechele oculare şi auditive;
    - distrofii generale: sindrom adipozo-genital, gigantism, nanism etc.;

Sifilisul congenital rămâne complet asimptomatic într-un procent mare din cazuri, diagnosticul fiind doar serologic.

1.5. Diagnosticul de laborator

Diagnosticul de laborator este indispensabil pentru a confirma boala, a întreprinde tratamentul adecvat şi a urmări evoluția.

Evidențierea *Treponemei pallidum* în leziuni:

- microscopie pe câmp întunecat: evidențiază Treponema în serozitatea din leziunile deschise, în stare vie, cu mişcările caracteristice, fiind strălucitoare pe fondul întunecat. Este metode de elecție pentru sifilisul primar seronegativ, dacă nu s-au aplicat antibiotice topic sau pe cale generală (chiar în cantitate redusă).
- imunofluorescență directă, este o altă metodă de evidențiere a agentului etiologic, în țesuturi infectate;

- reacția în lanț a polimerazei (PCR): utilă în diagnosticul invaziei sistemului nervos.

Diagnosticul serologic în sifilis este indispensabil pentru a confirma boala, datorită frecvenței negativității evidențierii directe a treponemei şi dificultăților de cultivare.

Testele serologice: sunt două tipuri de teste serologice, nontreponemice şi treponemice.

Testele nontreponemice, cu antigene lipoidice), care detectează reaginele serice sunt:

- teste de floculare: VDRL (venereal disease research laboratory test), RPR (rapid plasma reagin test), pot da reacții biologice fals pozitive (BFP), fiind foarte sensibile;
- teste de fixare a complementului: RBW - reacția Bordet Wasserman clasică şi reacția Kölmer de fixare la rece, (cu cardiolipină), laborioase şi costisitoare, abandonate.

Teste cu antigene din *Treponema Reiter* (treponemă saprofită – de cultură):

- teste de fixare a complementului – RPCF, laborioase şi costisitoare.

Teste treponemice (specifice):

- teste de imunofluorescență indirectă - FTA-Abs (fluorescent treponemal antibody-absorption test);
- teste de hemaglutinare pasivă - TPHA (*Treponema pallidum* haemaglutination assay);
- teste de microhemaglutinare pentru *Treponema pallidum* (MHA-TP);
- teste de aglutinare a particolelor pentru *Treponema pallidum* – TPPA;
- teste imunoenzimatice (treponemal enzyme immunoassay); EIA-IgG;
- IgG immunoblot pentru *Treponema pallidum*;
- teste de imobilizare a *Treponemei pallidum* (testul Nelson).

Teste cu anticorpi tip IgM specifici anti-*Treponema pallidum* (pentru sifilisul congenital şi infecția recentă):

- 19S-IgM-FTA-Abs test;
- IgM immunoblot pentru *Treponema pallidum*;
- metode EIA de dozare a anticorpilor IgM anti-*Treponema pallidum*.

Teste utilizate pentru screening (după Ghidul European pentru managementul sifilisului):

- TPHA, MHA-TP sau TPPA sunt cele mai bune metode de screening ca test unic. VDRL sau RPR pot fi şi ele utilizate (ca analize complementare);
- EIA-IgG este o alternativă la testele screening;

- FTA-Abs sau EIA-IgM pot fi primele teste ce se pozitivează în cazul unui sifilis primar; primul dintre acestea este pozitiv în 70-90% din cazuri.

Teste de confirmare a infecției treponemice (atunci când unul din testele screening este pozitiv):

- EIA pentru Treponema, FTA-Abs (sau orice test treponemic specific, ex. EIA dacă TPHA este utilizat pentru screening sau invers);
- IgG immunoblot pentru *Treponema pallidum* dacă se suspectează rezultate fals pozitive în cazul TPHA/ MHA-TP şi/ sau FTA-Abs;
- întotdeauna se repetă testele pozitive pentru confirmarea rezultatelor.

Teste pentru stabilirea activității bolii şi monitorizarea tratamentului:

- VDRL sau RPR (sau alte teste netreponemice).

Rezultate fals pozitive ale testelor netreponemice pot fi întâlnite în sifilisul secundar datorită fenomenului de prozonă, produs de utilizarea serurilor nediluate.

Ocazional au fost raportate rezultate fals negative tranzitorii ale testelor nespecifice în sifilisul secundar sau la pacienții cu infecție HIV/ SIDA concomitentă.

De asemenea există şi circumstanțe biologice în care pot fi întâlnite reacții biologice fals pozitive (BFP) ale testelor netreponemice, acestea putând fi clasificate în:

- acute (≤ 6 luni): sarcina, postimunizare, infarct miocardic recent, afecțiuni febrile;
- BFP cronice (≥ 6 luni): consumatorii de droguri intravenoase, bolile autoimune, afecțiuni hepatice cronice, vârstnici.

Ocazional pot fi semnalate şi rezultate fals pozitive ale testelor treponemice (mai frecvent FTA-Abs decât TPHA sau MHA-TP) în cazul afecțiunilor autoimune, infecției HIV, sarcinii şi pot fi excluse prin utilizarea IgG immunoblot pentru *Treponema pallidum.*

Rezultate fals pozitive ale testelor serologice (treponemice sau netreponemice) pot fi de asemenea întâlnite în cazul boreliozelor şi treponematozelor endemice.

Evoluția serologiei în infecția sifilitică:

Sifilisul primar:

- testele de imunofluorescență indirectă (FTA-Abs): se pozitivează cel mai precoce (8-10 zile de la apariția şancrului);
- după 2-3 săptămâni sunt detectați anticorpii interesați în reacțiile de hemaglutinare pasivă şi cei antilipoidici (TPHA/ MHA-TP/ RPR/ VDRL);
- imobilizinele: apar la sfârşitul perioadei primare sau începutul perioadei secundare.

Sifilisul secundar:

- toate testele sunt pozitive, la un titru ridicat;

- dacă nu se instituie tratament, anticorpii antitreponemici persistă indefinit, contrar anticorpilor antilipoidici al căror titru scade în timp.

Sifilisul latent:

- pentru a putea diferenția reacțiile fals pozitive ce pot apare uneori este necesară efectuarea a cel puțin 2 teste cu antigene treponemice.

Sifilisul tardiv:

- serologia lipoidică poate fi negativă sau discordantă.

Sifilisul prenatal:

- precoce:
  - importantă pentru diagnostic este reacția cu antigene treponemice (FTA-Abs-IgM);
- tardiv:
  - serologia este asemănătoare cu aceea din sifilisul câştigat tardiv.

Evoluția reacțiilor serologice după efectuarea corectă a schemelor terapeutice:

- negativarea serologiei lipoidice se obține în 6-12 luni în sifilisul primar şi 18 luni în sifilisul secundar;
- tratamentul instituit tardiv permite dificil o negativare totală, anticorpii antitreponemici persistând toată viața.

Alte teste de laborator:

- reacția imunoperoxidazei;
- testul de infectivitate la iepuri (RIT).

Histologie: în leziunile din sifilis este remarcată prezența unui infiltrat inflamator perivascular bogat în limfocite şi plasmocite, însoțit de proliferare a intimei (endarterită obliterantă).

1.6. Tratament

Penicilina, introdusă de Mahoney şi Harris în 1943, rămâne antibioticul de elecție în tratamentul sifilisului, nefiind identificate până în prezent semne de rezistență a *Treponemei pallidum*, obținându-se rezultate bune în toate formele de boală.

Penicilina nu este doar cel mai bun antibiotic cu efect treponemicid (intervine în faza de diviziune, inhibând sinteza mureinei, component de bază al peretelui treponemei), dar este şi cel mai uşor de administrat, cu cele mai puține efecte adverse şi cel mai ieftin tratament.

Concentrația serică trebuie păstrată la valori peste 0,03 U/ml pentru cel puțin 10 zile, pentru a putea surprinde Treponemele intrate mai târziu în faza de diviziune. Preparatele injectabile sunt preferate celor cu administrare orală datorită problemelor legate de absorbția intestinală, variabilă dar şi celor de complianță.

Este obligatorie testarea cutanată la penicilină înaintea începerii tratamentului, pentru depistarea eventualelor stări de sensibilizare.

În prezent, la noi în țară, există scheme standardizate pentru tratamentul sifilisului, dar la nivel mondial există încă mari diferențe în ceea ce priveşte schemele terapeutice şi modalitățile de dispensarizare a pacienților cu sifilis.

Sifilisul recent (primar, secundar, latent recent):

- benzatin penicilină 2,4 milioane U IM (1,2 milioane U în fiecare fesă, IM) în ziua 1, 8; copii 50.000 UI/kg, IM, maximum 2,4 milioane UI, 1 doză;
- procain penicilină 600.000 U/ zi, IM, pentru 10-14 zile;
- benzil penicilină 1 milion U/ zi, IM, pentru 10-14 zile.

În caz de alergie dovedită la penicilină sau refuzul tratamentului parenteral:

- doxiciclină 200 mg/ zi, 14 zile;
- tetraciclină 500 mg x 4/ zi, 14 zile;
- eritromicină 500 mg x 4/ zi, 14 zile;
- alte opțiuni terapeutice: azitromicină 500 mg/ zi, 10 zile; ceftriaxone 250-500 mg/ zi, IM, 10 zile.

Sifilisul latent tardiv, sifilisul cardiovascular, sifilisul terțiar (gomele sifilitice):

- benzatin penicilină 2,4 milioane U/ săptămână, IM, în zilele 1, 8 şi 15;
- procain penicilină 600.000 U/ zi, IM, timp de 17-21 zile;
- benzil penicilină 1 milion U/ zi, IM, timp de 21 zile.

În caz de alergie la penicilină sau refuzul tratamentului parenteral, se pot utiliza doxiciclina, tetraciclina sau eritromicina.

Neurosifilisul:

- penicilină G cristalizată, 12-24 milioane U/ zi, IV (2-4 milioane U la fiecare 4 ore), pentru 10-21 zile;
- benzil penicilină 0,15 milioane U/Kg/ zi, IV (la fiecare 4 ore), pentru 10-14 zile;
- procain penicilină 1,2-2,4 milioane U/ zi, asociat cu probenecid 500 mg x 4/ zi, per os, ambele 10-21 zile;

Aceste terapii trebuie să fie urmate de benzatin penicilină 2,4 milioane U/ săptămână IM, 3 săptămâni;

- doxiciclină 200 mg x 2/ zi, pentru 28-30 zile, în caz de alergie la penicilină sau refuzul tratamentului parenteral.

Situații particulare

Sifilisul la gravide:

Primele opțiuni terapeutice sunt:

- benzatin penicilină 2,4 milioane U/ săptămână, IM (câte 1,2 milioane U în fiecare fesă), în zilele 1 şi 8;
- procain penicilină 600.000 U sau 1,2 milioane U/ zi, IM, pentru 10-14 zile.

În caz de alergie la penicilină:

- azitromicină, 500 mg/ zi, 10 zile;
- ceftriaxon, 250-500 mg/ zi, IM, 10 zile;
- retratarea mamelor, după naştere, cu doxiciclină.

Prevenirea sifilisului prenatal se poate realiza prin screening serologic în timpul sarcinii (controlul de la luarea în evidență, din primul trimestru, apoi la 28 săptămâni de sarcină şi la naştere).

Toți copiii născuți din mame cu serologie pozitivă pentru sifilis trebuie să primească tratament cu benzatin penicilină 50.000 U/ kg, IM, în doză unică, indiferent dacă mama a efectuat tratamentul corect sau nu în timpul sarcinii.

Sifilisul prenatal:

- benzil penicilină 150.000 U/kg/ zi, IV (la fiecare 4 ore), pentru 10-14 zile;
- procain penicilină 50.000 U/ kg/ zi, IM, pentru 10-14 zile;
- dacă LCR este normal benzatin penicilină 50.000 U/kg, IM, doză unică.

Pacienții cu infecție HIV:

Testele serologie pentru sifilis efectuate la pacienții cu infecție HIV concomitentă pot fi considerate de încredere, deşi rezultate fals pozitive sau negative, precum şi seroconversii întârziate pot fi întâlnite în situația acestora.

Pacienții cu sifilis recent şi infecție HIV concomitentă prezintă un risc uşor crescut pentru a dezvolta atingeri neurologice şi oculare precoce şi o rată crescută a eşecului terapeutic în cazul tratamentului cu benzatin penicilină, cu repozitivarea testelor serologice. Examenul LCR este recomandat în cazul sifilisului latent tardiv sau al sifilisului latent cu evoluție necunoscută, precum şi la 2 ani după tratamentul corect al sifilisului recent.

Schemele terapeutice pentru pacienții cu infecție HIV concomitentă sunt aceleaşi ca şi pentru celelalte categorii de pacienți.

Reacții secundare ale tratamentului

- reacția Jarisch-Herxheimer: apare la 2-12 ore după prima administrare a penicilinei sau oricărui medicament cu efect treponemicid puternic. Este caracterizată prin febră, cefalee, mialgii, frisoane, stare generală

alterată, accentuarea rash-ului cutanat, ce se rezolvă în 24 ore. În cazul neurosifilisului, dar şi al atingerilor cardiovasculare, au fost notate reacții de focar.

- reacțiile alergice la penicilină: pot fi produse prin oricare din cele 4 mecanisme alergice.

Management-ul pacienților şi urmărire

În cazul tuturor pacienților diagnosticați cu sifilis trebuie realizată ancheta epidemiologică.

În cazul pacienților cu sifilis primar toți partenerii sexuali din ultimele 3 luni trebuie să fie examinați deoarece perioada de incubație a bolii poate fi de până la 90 de zile. În situația pacienților cu sifilis secundar florid sau cu sifilis latent recent notificarea partenerilor trebuie să se extindă până la 2 ani. 40-60% din partenerii sexuali ai unui pacient cu sifilis recent, inclusiv femeile însărcinate, pot fi infectați.

Instituirea imediată a tratamentului preventiv ar trebui luată în considerare pentru contacții sexuali. Această măsură poate fi evitată doar în situația în care aceştia pot veni regulat la control pentru a se exclude diagnosticul de sifilis prin examen clinic şi serologic.

Testele serologice pentru sifilis trebuie efectuate la primul control şi repetate la 6 săptămâni şi apoi la 3 luni.

Urmărirea în vederea confirmării vindecării sau a detectării eventualelor reinfectări se face prin testarea serologică a pacientului respectiv.

După tratamentul corect al sifilisului recent titrul reacțiilor nontreponemice (VDRL, RPR) ar trebui să se reducă de 4 ori în 6 luni (1 an pentru pacienții infectați HIV). Dacă nu se remarcă această evoluție a seroreacțiilor trebuie instituit un tratament adițional (benzatin penicilină 2.4 milioane U/ zi, IM, în zilele 1, 8 şi 15).

În sifilisul tardiv răspunsul serologic postterapeutic este obişnuit absent.

Creşterea de 4 ori a titrului testelor nespecifice sugerează recăderea/ reinfectarea.

Testele serologice specifice pot rămâne pozitive toată viață în ciuda unui tratament corect efectuat. Trebuie efectuată o foarte bună documentare în fiecare caz pentru a evita retratările nefolositoare.

Reinfecția sau recăderile trebuie tratate din nou şi trebuie efectuată şi reexaminarea partenerilor sexuali.

2. Infecția gonococică (Gonoreea)

2.1. Definiție

Este o infecție bacteriană contractată aproape întotdeauna pe cale sexuală, cu o morbiditate considerabilă la ambele sexe, care poate determina sterilitate.

2.2. Etiologie

Agentul cauzal este gonococul, un coc Gram negativ, în boabă de cafea, de 0,6 - 1 micron lungime, dispus în perechi sau grămezi, intra şi extracelular, aparținând genului Neisseria (*Neisseria gonorrhoeae*). În microscopia electronică se evidențiază că prezintă un înveliş extern (capsulă), cu mai multe straturi, formațiuni filamentoase (pili), cu rol în aderență şi mobilitate, citoplasmă şi nucleu cu un cromozom mic. Are două antigene majore: proteic şi polizaharidic. Este fragil în mediul extern: nu suportă uscăciunea, lumina solară, temperatura scăzută. Cultivă pe medii selective, fiind aerob şi facultativ anaerob. Fermentează glucoza şi este oxidază-pozitiv. Din 1975 au fost puse în evidență culturi de gonococ secretoare de betalactamază (penicilinază) care nu răspund la penicilină.

Gonococii se fixează cu ajutorul pililor la nivelul mucoaselor uretrale, a colului uterin, trompelor, glandelor accesorii uretrale, anală, conjunctivală. Mucoasele cu epiteliu turtit (vaginală, endometrială) nu sunt accesibile. Fixarea este labilă, permițând deplasarea pe restul mucoasei şi transmiterea la partenerii sexuali. Gonococii străbat apoi mucoasa şi ajung în țesutul conjunctiv subepitelial, unde se înmulțesc şi secretă endotoxine care produc o reacție inflamatorie.

2.3. Epidemiologie

Până în anul 1945 gonoreea s-a situat pe locul al 3-lea în cadrul bolilor transmisibile, urmând ca frecvență rujeolei şi sifilisului. Din 1946 sifilisul şi gonoreea devin cele mai frecvente, iar din 1965 gonoreea se situează pe primul loc în SUA. De la an la an şi, de la țară la țară, morbiditatea prin gonoree înregistrează în continuare variații.

Sunt afectate mai frecvent grupele de vârstă 20 – 24 ani, 25 – 29 ani şi 15 – 19 ani (în special la sexul feminin). Frecvența este mai mare la bărbați, dar femeile prezintă adesea forme asimptomatice de boală, dificil de diagnosticat. Cazurile sunt mai numeroase în mediul urban.

Factorii care au dus la creşterea morbidității prin infecție gonococică sunt aceiaşi ca şi în cazul sifilisului. Urbanizarea, industrializarea, dezvoltarea mijloacelor de comunicare rapidă, a turismului, raporturile sexuale libere, prostituția, homosexualitatea, consumul de alcool, folosirea contraceptivelor şi ignorarea pericolului venerian au contribuit din plin la răspândirea bolii. La aceştia s-au adăugat diminuarea sensibilității gonococului la antibiotice, apariția de suşe secretoare de penicilinază, prezența formelor fruste şi

asimptomatice de boală, contagioase însă, rezistența minimă conferită de o infecție anterioară ş.a.

2.4. Forme clinice

- **Infecția gonococică la bărbat:** poate fi simptomatică şi asimptomatică.

Infecția gonococică acută (perioada de incubație este de 3 –5 zile).

- Uretrita gonococică anterioară debutează cu prurit, eritem şi tumefierea meatului, apoi apare scurgerea uretrală galben-verzuie, care pătează lenjeria. Se asociază senzații de arsură şi durere la nivelul uretrei în timpul micțiunii. La proba celor două pahare, urina este tulbure în primul. Evoluția este spre vindecare spontană sau extinderea infecției la uretra posterioară.
- Uretrita gonococică totală: secreția uretrală scade datorită dirijării ei către vezică. Apar micțiuni frecvente, cu durere la sfârşit, uneori hematurie terminală. Erecțiile sunt frecvente, dureroase, cu poluții nocturne, uneori hemospermie. Proba celor două pahare arată urină tulbure în ambele.

Infecția gonococică cronică

- Uretrita gonococică cronică deschisă: scurgerea uretrală este permanentă dar redusă, uneori o singură „picătură matinală" sero-purulentă, însoțită de discrete usturimi sau simptomele subiective lipsesc complet. Scurgerea devine abundentă în urma raporturilor sexuale excesive, eforturilor fizice, consumului de alcool. Proba celor două pahare arată urină tulbure în ambele.
- Uretrita gonococică cronică închisă: se caracterizează prin perioade complet asimptomatice întretăiate de episoade de recădere produse sau nu de factorii menționați mai sus, când apare o scurgere uretrală moderată, sero-purulentă.
- **Infecția gonococică la femeie**
- Infecția gonococică acută este rar întâlnită, la tinere recent desvirginate şi îmbolnăvite cu ocazia acestui prim contact sexual. Este o uretro-vulvo-cervicită. Se caracterizează prin usturime şi durere la micțiune, scurgere galben-verzuie abundentă. Meatul urinar şi vulva sunt congestionate şi edemațiate. Colul uterin este erodat, roşu, acoperit de secreție.
- Infecția gonococică cronică este forma cea mai frecventă la femeie, infecția trecând rapid în stare de latență şi devenind asimptomatică. Scurgerea este redusă, însoțită sau nu de simptome subiective discrete (usturime la micțiune); micțiunile sunt frecvente. Examenul obiectiv evidențiază la exprimarea uretrei apariția unei picături de secreție galben-verzuie. Se poate produce o reactivare a bolii şi după menstruație.

- **Infecția gonococică la fetițe** este o uretro-vulvo-vaginită acută. Apar: usturime şi durere, congestia şi edematierea vulvei, micțiuni frecvente. Inflamația vaginului determină o scurgere galben-verzuie, abundentă, care pătează lenjeria. Evoluția este acută timp de 3 – 4 săptămâni, apoi se produce cronicizarea.
- **Infecția gonococică extragenitală**
- Infecția gonococică oculară apare la nou născutul infectat intrapartum, din canalul genital. Se manifestă printr-o conjunctivită purulentă, mai rar keratită, panoftalmie. Se poate întâlni şi la adult (atingerea de regulă a unui singur ochi).
- Infecția gonococică ano-rectală este uzual rezultatul contactului sexual ano-genital. Este de obicei asimptomatică, doar 10% din cazuri prezentând o congestie a mucoasei, durere, sângerare rectală, secreție purulentă.
- Infecția gonococică oro-faringiană este adesea asimptomatică, mai rar îmbrăcând aspectul unei angine eritematoase banale, ocazional apărând un exsudat purulent.
- **Infecția gonococică cutanată**

Manifestările gonococice cutanate, de obicei neînsoțite de atingere mucoasă sunt leziuni de tip pustulos, ulcerativ, furunculoid, amintind de o celulită sau de granulomul piogenic.

- **Infecția gonococică diseminată (gonococcemie)**

Diseminarea hematogenă a gonococului are loc la femeie în timpul menstruației sau sarcinii. Se prezintă obişnuit ca un sindrom dermatită-artrită, cu frisoane, febră, dureri articulare (tenosinovită). Leziunile cutanate, inițial eritematoase, apoi purpurice, pustuloase, buloase, eventual necrotice, au dispoziție acrală (la degete). Ele dispar în 3-4 zile, dar dacă infecția progresează apare o monoartrită septică care atinge articulațiile mari. Endocardita, miocardita, pericardita, pelviperitonita, meningita şi alte atingeri sunt rare. O deficiență a unor fracțiuni ale complementului (C5, C6, C7, C8) predispune la gonococcemie.

2.5. Complicațiile infecției gonococice

Complicații locale

- la bărbat: fimoză, parafimoză, balanită, litrită, periuretrită, cowperită;
- la femeie: bartholinită, skenită.

Complicații regionale

- la bărbat: prostatită, veziculită, epididimită, funiculită, cistită;
- la femeie: salpingită, metrită, boală inflamatorie pelvină.

Complicații generale: apar în cadrul infecției gonococice diseminate.

Complicații tardive: strictura uretrală şi sterilitatea, la femei adăugându-se şi riscul de sarcină ectopică.

2.6. Diagnosticul pozitiv al infecției gonococice

Diagnostic clinic

- exudat purulent galben-verzui, aspect clinic ce poate fi regăsit şi în alte infecții negonococice;
- uneori gonoreea prezintă simptomatologie săracă sau poate fi chiar asimptomatică.

Diagnostic de laborator (de certitudine)

Permite diferențierea de alte uretrite, cervicite, vaginite, vulvite sau proctite de diverse etiologii.

Examenul microscopic direct (identificarea gonococului pe frotiul din secreția uretrală sau din canalul anal la bărbat, respectiv din colul uterin, uretră, orificiile glandelor Skene şi Bartholin la femeie): diplococi Gram negativi în citoplasma neutrofilelor;

Examenul direct nu este folosit de rutină în:

- diagnosticul cervicitei gonococice;
- în localizările faringiană sau rectală;
- în cazurile asimptomatice;
- în scopul controlului postterapeutic.

Cultura pe medii speciale (Thayer-Martin sau geloză-ciocolată) constituie metoda de referință, fiind absolut necesară pentru confirmarea diagnosticului, în special la femeie. Totodată cultura permite efectuarea antibiogramei. Dezavantajul acestei metode este reprezentat de tehnica destul de laborioasă şi de intervalul de timp mai îndelungat necesar pentru obținerea rezultatelor.

Testele de imunofluorescență directă sau imunoenzimatice – evidențiază antigene cu ajutorul anticorpilor monoclonali.

Reacțiile de amplificare a acidului nucleic: PCR (Polymerase Chain Reaction), LCR (Ligase Chain Reaction).

Reacțiile de hibridizare in situ.

Aceste ultime 2 metode sunt inaccesibile ca preț şi nici nu permit efectuarea de antibiogramă.

Imunofluorescență indirectă pentru detectarea anticorpilor serici specifici.

Testele cutanate de detectare a imunoreactivității celulare: în caz de infecție gonococică diseminată.

Testele serologice obligatorii pentru sifilis şi infecția HIV (este necesară consiliere pre şi post-testare); dacă sunt negative vor fi repetate peste 3 luni.

2.7. Tratamentul infecției gonococice

Sensibilitatea gonococului la antibiotice s-a modificat în decursul timpului, ceea ce a făcut necesară readaptarea continuă a schemelor terapeutice.

Mecanismele de rezistență a gonococului la antibiotice sunt cromozomice (prin transformare genetică sau prin mutații multiple) şi extracromozomice, mediate plasmidic, prin conjugare şi transfer corespunzător de gene de rezistență.

Rezistența la peniciline (penicilină, amoxicilină, ampicilină, peniciline şi inhibitori de betalactamaze) se realizează atât prin mecanism cromozomal, cât şi extracromozomal. Efectul combinat al mutațiilor genice este creşterea CMI de 120 ori, gonococii cu acest fenotip de rezistență fiind numiți CMRNG. Acest tip de rezistență se însoțeşte şi de rezistență la cefalosporine, tetraciclină ş.a. Rezistența plasmidică este mediată de producerea unei betalactamaze inductibile.

Rezistența gonococului la alte antibiotice (cloramfenicol, cefalosporine, spectinomicină, aminoglicozide, chinolone, macrolide ş.a.) este de asemenea remarcată. Fluorochinolonele nu mai sunt recomandate în terapia infecției gonococice din 2007, rezistența depăşind nivelul critic. Pentru cefalosporine sunt semnalate în Asia cazuri de scădere a sensibilității, în America sporadic tulpini rezistente.

Sunt recomandate cel mai adesea tratamente „minut" pentru gonoree, urmate de un tratament de durată anti-Chlamydia, frecvența acestei asocieri fiind mare şi posibilitățile de izolare a Chlamydiei fiind reduse. Tratamentul pentru *Chlamydia trachomatis* scade riscul de apariție a uretritei postgonococice sau a bolii inflamatorii pelvine şi totodată reduce posibilitatea selectării de tulpini gonococice rezistente la antibiotice.

Partenerii sexuali din ultimele 30 zile pentru formele simptomatice, respectiv ultimele 60 zile pentru formele asimptomatice trebuie să fie examinați clinic, investigați prin metode paraclinice şi tratați corespunzător.

Controlul postterapeutic se face de obicei la 3 şi la 7 zile. Dacă simptomatologia persistă se recomandă cultură din secreția uretrală cu antibiogramă.

Prezervativele şi spermicidele cu nonoxynol 9 asigură o protecție bună față de infecția gonococică.

Gonoreea este o boală transmisibilă sexual ce se raportează obligatoriu de către medicul dermato-venerolog care a diagnosticat şi a tratat pacientul.

- **Protocolul terapeutic în infecțiile gonococice elaborat de Ministerul Sănătății în colaborare cu Centrul pentru Politici şi Servicii de**

Sănătate (2004) este necesar să fie revizuit, având în vedere că au fost raportate recent tulpini rezistente la unele din medicațiile menționate în ghid.

Uretrita, cervicita şi rectita gonococică

Doză unică de:

- ceftriaxonă 250mg i.m.;
- cefiximă 400mg p.o.;
- ciprofloxacină 500mg p.o.;
- ofloxacină 400-600mg p.o.; } sunt remarcate tulpini rezistente.
- spectinomicină 2g i.m.

Obligatoriu se va asocia tratament specific pentru infecția cu *Chlamydia trachomatis*.

Faringita gonococică: ceftriaxonă, ciprofloxacină sau ofloxacină, în dozele unice recomandate mai sus, la care se asociază de asemenea tratament antichlamydia.

Orhiepididimita gonococică necesită tratament „minut" identic cu al unei gonococii acute necomplicate şi concomitent tratament pentru infecția cu *Chlamydia trachomatis*, timp de 10 zile.

Conjunctivita gonococică

- la adult:
  - ceftriaxonă 1g i.m., doză unică sau
  - spectinomicină 2g i.m., doză unică sau } posibil tulpini rezistente
  - ciprofloxacină 500mg p.o., doză unică;
  - spălături conjunctivale cu ser fiziologic;
  - tratament antichlamydia, 7 zile.
- la nou-născut:
  - profilaxie cu:
    - nitrat de argint 1%, aplicație unică sau
    - unguente oftalmice cu eritromicină 2% sau tetraciclină 1%, aplicație unică.
  - tratament: ceftriaxonă 25-50mg/kg (doză maximă 125mg) i.v./i.m., doză unică;
  - tratament antichlamydia.

Infecția gonococică sistemică

- la adult (tratament injectabil 7 zile sau minim 1-2 zile de la ameliorarea clinică):
  - ceftriaxonă 1g/zi i.v./i.m. sau
  - spectinomicină 2g i.m. x 2/zi sau
  - ciprofloxacină 500mg i.v. x 2/zi sau } posibile rezistențe;
  - ofloxacină 400mg i.v. x 2/zi.

  Ceftriaxona este tratamentul de elecție, optându-se pentru alte alternative, doar în caz de alergie la beta-lactamine.
- la nou-născut:
  - ceftriaxonă 25-50mg/kg (doză maximă 125mg) i.v./i.m., doză unică zilnică, 7 zile sau
  - cefotaximă 25mg/kg i.v./i.m. x 2/zi, 7 zile.

  În cazul asocierii unei meningite cu gonococ tratamentul se extinde pe o perioadă de 10-14 zile.
- la copil:
  - ceftriaxonă 50mg/kg (doză maximă 1g când greutatea < 45kg, respectiv 2g la o greutate > 45kg) i.v./i.m., doză zilnică unică, 10-14 zile.

- **Protocolul terapeutic în infecția cu *Chlamydia trachomatis* elaborat de Ministerul Sănătății în colaborare cu Centrul pentru Politici şi Servicii de Sănătate (2004)**

Adulți, adolescenți şi copii > 45kg:

- azitromicină 1g p.o., doză unică sau
- doxiciclină 100mg p.o. x 2/zi, 7 zile.

Copii < 45kg:

- eritromicină 50mg/kg/zi, divizat în 4 prize, 10-14 zile

La femeile însărcinate:

- eritromicină 500mg p.o. x 4/zi, 7 zile sau
- amoxicilină 500mg p.o. x 3/zi, 7 zile sau
- josamicină 750mg p.o. x 2/zi, 7 zile.

3. Şancrul moale (şancroidul, maladia Ducrey)

3.1. Definiție

Este o boală infecțioasă acută, ulcerativă, cu transmitere sexuală, localizată obişnuit anogenital, inoculabilă şi autoinoculabilă.

3.2. Etiologie

Agentul cauzal este *Haemophilus Ducreyi*, un bacil de 2-25,/ 0,5-1 microni, imobil, nesporulat, cu capetele rotunjite, care are tendința să formeze lanțuri, Gram negativ, aerob şi facultativ anaerob. Este distrus de antisepticele obişnuite şi la 42^0C. Clasificările curente îl includ în speciile adevărate de *Haemophilus*, deşi unele caracteristici biochimice îl aduc mai aproape de *Pasteurellaceae*. În cultură formează lanțuri, dar în țesuturi obişnuit formează grupuri amintind „bancuri de peşti".

3.3. Epidemiologie

Şancrul moale este întâlnit în Africa, Asia, porturi ale Europei de Vest, America Centrală şi de Sud, în regiuni cu standard igienic scăzut. În restul Europei şi America de Nord sunt cazuri sporadice sau mici focare epidemice.

Transmiterea se realizează obişnuit pe cale sexuală. Există purtători sănătoşi de *H. ducreyi*, cel mai adesea femei care practică prostituția (culturi pozitive din colul uterin). O stare de purtător poate rămâne şi după vindecarea clinică a leziunilor.

3.4. Aspecte clinice

Perioada de incubație este obişnuit de 3-5 zile, rar de până la 2 săptămâni. Leziunea inițială este o mică pată sau papulă eritematoasă, ce se transformă rapid în pustulă şi apoi într-o ulcerație rotundă sau ovalară, de 1 mm - 2 cm diametru, cu margini decolate, sinuoase şi fundul neregulat, sângerândă uşor, acoperită de un exsudat gri-gălbui. Baza este moale, edematoasă şi este dureroasă. Poate fi unic sau multiplu (inoculări simultane sau autoinoculări).

Localizarea obişnuită este la bărbați pe prepuț, şanțul balanoprepuțial, teaca penisului, perianal, iar la femei vulvar, pe colul uterin, perianal. Leziuni extragenitale (mâini, pleoape, buze, sân) pot fi rar întâlnite.

La femeie boala poate fi asimptomatică sau pot fi manifestări minime ca vaginita.

Pot fi forme clinice aparte de şancru moale: herpetiform, eroziv, folicular, papulos, gigant, gangrenos (fagedenic) ş.a.

Adenopatia este regională, obişnuit unilaterală, dar poate fi şi bilaterală. Apare obişnuit la o săptămână după apariția şancrului, uneori mai târziu, după epitelizarea acestuia. Este prezentă în 50% din cazuri, mai ales la bărbat. Este inflamatorie, dureroasă, evoluând spre supurație şi fistulizare în ½ din cazuri (în ciuda tratamentului corespunzător cu antibiotice) lăsând să se scurgă un puroi ciocolatiu. Vindecarea survine în câteva săptămâni sau o ulcerație şancroidă se poate dezvolta în jurul orificiului fistulei (şancralizare).

Evoluția bolii este variabilă. Rar se poate observa vindecarea spontană a şancrului în câteva zile. Obişnuit evoluția este persistentă, pentru câteva săptămâni.

Complicațiile locale sunt reprezentate de balanită, fimoză, parafimoză, limfangită dorsală a penisului, gangrenă, fagedenism (gangrenă extensivă în suprafață), infecție mixtă (şancroid şi sifilis sau limfogranulomatoză venerianăsau granulom inghinal etc.). Complicațiile la distanță sunt excepționale: icter, hematurie. Şancroidul favorizează transmiterea infecției HIV.

Boala este autolimitantă şi leziunea se vindecă spontan în câteva săptămâni sau luni. Adenopatia fistulizată poate persista indefinit.

3.5. Investigații de laborator

- microscopia optică: examenul secreției din ulcer sau a puroiului din aspiratul din ganglionul afectat (puncția se realizează în piele sănătoasă, pentru a evita fistulizarea), în colorație Gram sau Giemsa, evidențiază bacilii în grupuri mici sau lanțuri paralele formate din 2-3 bacili, aranjați în lungul filamentelor de mucus (ca „şinele de tren"), în 50% din cazuri. Este Gram negativ. Colorația Ziehl sau Pick-Jacobson evidențiază colorația bipolară a bacilului.
- cultura pe medii selective solide îmbogățite cu vancomicină, la 33^0, într-o atmosferă cu umiditate crescută şi 1-5% CO_2, poate evidenția *H. ducrey* şi permite efectuarea antibiogramei;
- detectarea antigenelor bazată pe tehnici imunoenzimatice (ELISA) sau imunofluorescență indirectă (cu anticorpi monoclonali față de proteinele membranei celulare) poate fi încercată, dar se obțin numeroase rezultate fals pozitive;
- tehnicile de hibridizarea ADN-ului şi de amplificare a acidului nucleic (PCR) au o sensibilitate de 83-98%;
- testele serologice: detectarea IgG şi IgM serice anti *H. ducrey* prin teste imunoenzimatice, dar sensibilitatea acestora a fost dezamăgitoare;
- histologie: zonă necrotică superficială, infiltrat inflamator cu neutrofile, limfocite şi eritrocite. Profund se remarcă vase de neoformație şi infiltrat inflamator profund cu limfocite şi plasmocite. Bacilii pot fi prezenți sau nu.
- autoinocularea cu puroi din ulcerație prin scarificare a fost folosită pentru diagnostic, dar poate fi fals pozitivă sau fals negativă. De asemenea, intradermoreacția Ito-Reenstirna, cu antigen preparat dintr-o suspensie de bacili omorâți, pentru evidențierea reactivității imunocelulare, prezintă o mare incidență a reacțiilor nespecifice.

3.6. Diagnostic diferențial

- şancrul sifilitic, sifilide erozive, şancrul limfogranulomatos, granulomul inghinal, herpesul genital, balanita erozivă, leziuni traumatice, alte infecții bacteriene etc.

3.7. Tratament şi profilaxie

- ciprofloxacin 500 mg de 2 ori/ zi, 3 zile;
- eritromicină 500 mg de 4 ori/ zi, 7 zile;
- azitromicină 1 g – doză unică;
- ceftriaxonă 250 mg IM doză unică.

Rezistența la sulfonamide, penicilină/ ampicilină şi tetraciclină este comună. De asemenea s-au raportat tulpini rezistente la ciprofloxacină şi eritromicină.

În completare se recomandă puncția aspirație a ganglionilor supurați; pentru evitarea apariției fistulelor aceasta se va efectua pe cât posibil în piele sănătoasă.

Toți contacții sexuali (incluzând price partener asimptomatic) trebuie să primească tratament cu antibiotice.

Pacienții trebuie reexaminați la 3-7 zile de la efectuarea tratamentului. Dacă evoluția este bună simptomatologia trebuie să se amelioreze după 3 zile, iar după 7 zile se va observa diminuarea dimensiunilor ulcerațiilor. În cazul bolnavilor HIV pozitivi, vindecarea leziunilor este mult mai lentă, iar aceştia necesită o monitorizare mult mai atentă şi mai îndelungată.

Şancrul moale nu afectează evoluția sarcinii şi a fătului. În sarcină este contraindicată utilizarea fluorochinolonelor pentru tratament, iar siguranța administrării azitromicinei nu a fost încă documentată.

Toți bolnavii cu şancru moale trebuie testați pentru sifilis şi infecție HIV. Dacă serologia este negativă, aceasta se va repeta peste 3 luni. Sunt foarte importante depistarea şi tratarea tuturor partenerilor sexuali din ultimele 10 zile anterior apariției ulcerației.

Este o infecție cu transmitere sexuală cu raportare obligatorie.

Prezervativul oferă oarecare protecție dacă este folosit corect, de asemenea spălarea după contactul sexual.

4. Limfogranulomatoza inghinală subacută benignă (Limfogranuloma venereum, Boala Nicolas-Favre)

4.1. Definiție

Limfogranuloma venereum (LGV) este o infecție transmisă sexual, de etiologie chlamydiană, cu manifestări clinice proteiforme, atingând sistemul limfatic.

4.2. Etiologie şi epidemiologie

Limfogranulomatoza este produsă de *Chlamydia trachomatis*, serovarurile L1, L2, L2a, L2b şi L3, o bacterie unică, având un ciclu de viaţă cu faze extracelulare şi intracelulare, având caractere comune bacteriilor dar şi parazitism celular obligatoriu. Aceste serovaruri par a fi mult mai invazive, producând boala sistemică în locul leziunilor limitate la nivelul membranelor mucoase. Virulenţa la temperatura camerei este păstrată pentru 24-48 ore. Este distrusă în 10 minute la o temperatură de 56^0C. Inoculată intracerebral la şoarece are efect letal. Poate fi cultivată pe ou embrionat şi pe culturi de ţesuturi.

Nu există date corespunzătoare referitor la prevalenţa şi incidenţa LGV, dar este o boală răspândită la nivelul întregului glob, mai frecvent întâlnită la tropice şi subtropical (Africa, Asia, America de Sud, Tailanda, Zona Caraibelor), în mod particular în porturi. În Europa au fost raportate cazuri sporadice. Frecvenţa cea mai mare este în grupul de vârstă 20-40 ani.

Este întâlnită atât la homosexuali cât şi la heterosexuali, fiind mai frecventă în rândul persoanelor active sexual, în special la bărbaţi. Femeile, cu infecţie asimptomatică, reprezintă un important focar de infecţie.

4.3. Aspecte clinice

Stadiul primar

După o perioadă de incubaţie de 3-21 zile, apare leziunea primară, reprezentată de o mică veziculă sau eroziune sau ulceraţie localizată la nivelul organelor genitale externe. La bărbaţi obişnuit se localizează la nivelul şanţului balano-prepuţial, glandului, prepuţului, uretrei sau scrotului. La femei localizările comune sunt peretele vaginal posterior, colul uterin, vulva. Leziunile sunt nedureroase şi se vindecă rapid (2-3 zile), trecând obişnuit neobservate.

Pot fi întâlnite uretrite sau vaginite nespecifice, sugerând localizarea intrauretrală sau intravaginală a leziunilor primare.

Localizarea extragenitală a leziunilor primare este rară, putând fi întâlnite leziuni ulcerate ale degetelor, limbii sau buzelor.

Stadiul secundar

Adenopatia inghinală se dezvoltă obişnuit la 1-4 săptămâni de la apariţia leziunii primare. Cel mai adesea este unilaterală, dar în 1/3 din cazuri este bilaterală. Bărbaţii sunt mai frecvent afectaţi decât femeile. Ganglionii sunt iniţial duri, dureroşi şi aderenţi la planurile superficiale, confluează şi în 1-2 săptămâni se ramolesc, devin fluctuenţi, apoi fistulizează, eliminând o secreţie albicioasă, filantă. Interesarea ganglionilor de deasupra şi de sub ligamentul Poupart este frecventă, acest ligament determinând apariţia unui şanţ între ganglionii afectaţi – „semnul şanţului" (întâlnit la 1/5 dintre pacienţi).

La femei leziunea primară este rar evidenţiată şi datorită drenajului limfatic diferit de cel al bărbatului, adenopatia inghinală apare doar la 1/3 din

cazuri. Adenopatia este obişnuit profundă, interesând ganglionii iliaci, pararectali. Atingerea ganglionilor pararectali va duce în timp la leziuni ale peretelui rectal.

LGV poate debuta la nivel rectal prin proctită, cu scurgere mucopurulentă, sanghinolentă, evoluând spre strictură rectală, la 4-6 cm deasupra anusului. A fost descrisă de asemenea şi la homosexuali.

Inocularea pe vagin, col, rect, uretră posterioară duce la adenopatie profundă: iliacă, pararectală, foarte rar mezenterică.

Inocularea oro-faringiană va duce la adenopatii submaxilare, cervicale, supraclaviculare, mediastinale. Rareori adenopatiile sunt generalizate.

Simptomele generale ca febră, frison, cefalee, stare de rău, artralgii, mialgii, inapetență, scădere în greutate pot fi importante şi pot persista 8-12 săptămâni.

Afecțiunea se vindecă obişnuit spontan în câteva săptămâni sau luni.

Stadiul terțiar

Este denumit sindrom genito-ano-rectal şi este mai frecvent întâlnit la femei decât la bărbați. Apare după unul sau mai mulți ani de la contaminare.

Clinic include proctită, proctocolită cu febră, durere, tenesme, hiperplazia limfaticelor intestinale şi perirectale, abcese perirectale, fistule rectale şi anale, ulcerații cronice.

Sechelele sunt reprezentate de stricturi rectale, elefantiazisul organelor genitale (secundar limfangitei cronice, limfedemului şi fibrozei) şi perineului, cicatricile. Îngroşarea fibroasă şi hipertrofia labiilor la femei poartă denumirea de esthiomen.

Manifestările cutanate includ eritemul nodos, eritemul polimorf, fotosensibilizarea, erupțiile scarlatiniforme, ulcerațiile cronice etc. Artrita asociată cu limfogranulomatoza atinge degetele, pumnul, genunchii, coatele, umerii.

În cadrul sindromului anorectal se pot remarca scădere în greutate, anemie secundară, astenie, depresii. Complicațiile sistemice includ rar atingeri cardiace, infecții pulmonare, meningită aseptică, meningoencefalită, boală inflamatorie oculară, Chlamydia putând fi identificată în țesuturile afectate.

4.4. Investigații de laborator

- examenul microscopic al secreției din ganglioni (colorație Giemsa, Papanicolau, fluorescență cu acridinorange) evidențiază incluzii intracelulare;
- izolarea *Chlamydia trachomatis* pe culturi celulare şi fenotiparea izolatului, are specificitate de 100%, dar sensibilitatea fluctuantă. Cel mai bun material este aspiratul dintr-un ganglion limfatic ramolit sau fragmentul din biopsia cutanată din leziune;

- testele serologice:
  - reacția de fixare a complementului cu detectarea anticorpilor. Aceştia pot fi identificați la 4 săptămâni de la debutul infecției şi pot persista ani de zile. Există reacții încrucişate cu anticorpii pentru alte serotipuri. Creşterea titrului poate fi sau nu asociată cu infecția activă. După tratament evoluția titrului este variabilă, putând scădea sau nu.
  - testele de microimunofluorescență (MIF) au fost dezvoltate, fiind mai sensibile decât RFC, dar nespecifice. Prevalența înaltă a infecțiilor cu chlamydia la persoanele sănătoase face aceste teste mai puțin utilizate.
  - teste de inhibare a microhemaglutinării sunt de asemenea disponibile, fiind utile pentru diagnosticul pozitiv, dar şi pentru identificarea serotipului.
  - teste imunoenzimatice, cu specificitate înaltă, dar sensibilitate variabilă.
  - teste de hibridizare a acizilor nucleici, uşor de realizat, cu sensibilitate şi specificitate înalte.
  - PCR, cu specificitate şi sensibilitate ridicate atunci când se efectuează pe specimene prelevate din locuri multiple (urină, endocervical, uretră).
  - LCR cu sensibilitate şi specificitate ridicate.
- histologie: identificarea *Chlamydiei* în țesuturi este posibilă prin colorații Giemsa, imunofluorescență şi reacția imunoperoxidazei. Totuşi, aceste reacții sunt greu de interpretat datorită artefactelor şi contaminării bacteriene. În microscopie electronică se pot evidenția incluziile intracelulare (corpii elementari). În ganglionii limfatici microscopia optică evidențiază un granulom infecțios cu un centru necrotic şi zona periferică cu celule epitelioide. În leziunile de lungă durată pot fi plasmocite.

4.5. Diagnostic diferențial

- şancrul moale, şancrul sifilitic, granulomul inghinal, herpesul genital, hidradenita supurativă, infecții fungice, tuberculoză cutanată, manifestări limfoproliferative benigne sau maligne, boala Crohn etc.

4.6. Tratament şi profilaxie

- De primă intenție:
  - doxiciclină 100 mg x 2/ zi, 21 zile;

- Alternative:
  - eritromicina bază 500 mg x 4/ zi, 21 zile;
  - tetraciclina 500 mg x 4/ zi, 21 zile;
  - azitromicina 1 g/ săptămână, 2 săptămâni.

Instituirea precoce a antibioterapiei permite evitarea complicaţiilor locoregionale. Ganglionii deveniţi fluctuenţi nu trebuie incizaţi ci puncţionaţi şi puroiul aspirat.

Complicaţiile tardive pot necesita refacere chirurgicală după o cură de antibiotice.

Partenerii sexuali trebuie să fie trataţi.

5. Granulomul inghinal (granuloma inghinale, donovanoza)

5.1. Definiţie

Este o maladie inflamatorie cronică cu localizare genito-inghino-anală, fără tendinţă la remisiune spontană, transmisă sau nu prin contact sexual.

5.2. Etiologie

Agentul cauzal numit *Calymmatobacterium (Donovania) granulomatis* este un bacil gram negativ enteric, de 1,5/ 0,5 microni, asemănător morfologic şi antigenic cu grupul Klebsiella. Când este matur se prezintă sub formă de incluziuni încapsulate (corpi Donovan) în histiocite mari, uneori în polimorfonucleare (colorații Giemsa, Wright). Formele tinere, prezente tot în celulele mononucleate sunt neîncapsulate şi au aspect morfologic polimorf.

Cultivă pe oul embrionat sau pe medii artificiale. Nici un animal de laborator nu este receptiv.

5.3. Epidemiologie

Boala este endemică în unele zone tropicale şi subtropicale. În S.U.A. sunt raportate mai puţin de 100 cazuri pe an.

Sunt atinse toate rasele, mai frecvent negrii decât albii. Starea socio-economică şi condiţiile de viaţă sunt principalii factori de risc. Afecţiunea are o frecvenţă mai mare în rândul bărbaţilor şi la grupele de vârstă între 20-40 ani.

Principala cale de transmitere este cea sexuală, aceasta fiind argumentată de: localizarea genitală a leziunii primare în 90% din cazuri, localizarea perianală la homosexuali, predominanţa la grupele de vârstă active sexual, frecvenţa mai mare la persoanele predispuse la promiscuitate sexuală etc.

Posibilitatea transmiterii neveneriene este sugerată de apariţia cazurilor la copii, raritatea cazurilor de infecţie conjugală şi la partenerii expuşi repetat, existenţa leziunilor primare extragenitale etc.

5.4. Aspecte clinice

Perioada de incubaţie este variabilă, de la 1 săptămână la 3 luni.

Leziunea primară este reprezentată de unul sau mai mulţi noduli, ce se transformă într-o ulceraţie curată, neindurată, nedureroasă, care se extinde progresiv, apărând un ţesut de granulaţie friabil, exuberant. Localizările obişnuite sunt: la bărbat – prepuţul, şanţul balanoprepuţial, glandul, scrotul, iar la femeie – labiile mari, comisura vulvară posterioară, vaginul, colul uterin. Pot

fi întâlnite leziuni perineale, inghinale, pubiene. Adenopatia inghinală este uzual absentă.

Atingeri extragenitale primare pot fi întâlnite la nivelul cavității bucale, buzelor, feței, gâtului, toracelui, mâinii. Suprainfecția leziunilor determină apariția de leziuni necrotice extinse, mutilații. Diseminarea hematogenă sau limfatică din regiunea inghinală este posibilă, cu atingeri osoase, articulare, hepatice, splenice, pulmonare,laringiene, intestinale, oculare etc., cu evoluție rapidă la exitus. În timpul sarcinii leziunile colului se pot extinde la organele genitale interne.

Rezoluția spontană a leziunilor poate fi uneori remarcată, dar obişnuit evoluția este spre extindere lentă în suprafață şi profunzime, leziunile putând deveni mutilante. Complicațiile locale pot fi cicatrici cheloide, elefantiazis, stenoza de anus, vagin, uretră, rar carcinom scuamocelular.

5.5. Diagnostic diferențial:

- sifilis, şancroid, limfogranulom venerian, tuberculoză cutanată, ameobiază, filarioză, carcinom epidermoid cu metastaze cutanate ş.a.

5.6. Investigații paraclinice

- microscopia optică: frotiul efectuat prin amprentă de pe fundul ulcerației sau al produsului obținut prin puncție-biopsie, colorat Wright sau Giemsa, pune în evidență corpii Donovan în citoplasma histiocitelor.
- examenul histologic: granulom nespecific, cu plasmocite, histiocite şi microabcese cu polimorfonucleare, împrăştiate în derm. Corpi Donovan sunt prezenți în citoplasma macrofagelor, măsurând 1-2 µm, putând fi vizualizați prin colorație Giemsa sau cu nitrat de argint, sau cu albastru de toluidină pe secțiuni semifine înglobate în plastic.
- testele serologice – RFC – nu sunt utilizate pentru diagnosticul de rutină.
- reactivitatea imunocelulară poate fi evidențiată printr-o intradermoreacție cu antigen de cultură.
- microscopia electronică: poate fi utilizată.

5.7. Tratament

- azitromicină 1 g/ zi, apoi 500 mg/ zi minimum 3 săptămâni;
- doxiciclină 100 mg x 2/ zi p.o., 21 zile.

Regimuri alternative:

- eritromicină 500 mg x 4/ zi, minimum 21 zile;
- tetraciclină 500 mg x 4 / zi, minimum 21 zile;
- trimetoprim (80 mg) - sulfametoxazol (400 mg) x 2/ zi, minimum 21 zile.

Tratamentul trebuie administrat până la epitelizarea completă a leziunilor, permițând evitarea complicațiilor locoregionale.

Gravidele pot primi tratament cu eritromicină.

Bolnavii HIV pozitivi beneficiază de aceleaşi scheme terapeutice.

Partenerii sexuali din ultimele 60 de zile anterior apariției manifestărilor clinice vor fi examinați şi tratați.

6. Uretritele şi vaginitele negonococice (infecții genitale nespecifice)

6.1. Definiție

Sunt un grup heterogen de infecții transmise pe cale sexuală, de etiologie foarte variată, care afectează primar bărbații.

6.2. Infecții produse de Chlamydii

Infecțiile urogenitale cu *Chlamydia trachomatis* serotipurile D-K sunt cea mai frecventă infecție transmisă sexual de etiologie bacteriană întâlnită atât la bărbați cât şi la femei, în toate țările Europei.

Infecțiile asimptomatice sunt frecvente mai ales la femei şi pot trece adesea neobservate determinând infectarea partenerilor şi posibil sechele importante.

Perioada de incubație este în medie de 1-4 săptămâni.

Aspecte clinice

Aspectele clinice diferă în funcție de sex.

La bărbați sunt simptomatice în proporție de 75% din cazuri, comparativ cu femeile, unde procentul este de doar 30%. Clinic se manifestă prin semne şi simptome caracteristice uretritelor subacute, cu secreție puțin abundentă, clară, redusă cantitativ („picătura matinală”), sau doar senzație de arsură la nivelul meatului sau uretrei. Complicațiile posibile sunt epididimita (poate apare obstrucția canalului deferent), prostatita (implicarea Chlamydiei fiind controversată) şi proctită (frecvent observată la homosexuali, manifestată clinic prin sângerări anogenitale, secreție mucoasă sau mucopurulentă şi diaree).

La femei cea mai importantă manifestare este cervicita, depistată întâmplător la examenul cu valve sau cervicita mucopurulentă exteriorizată clinic prin scurgere mucopurulentă şi sângerări postcoitale. Complicațiile posibile sunt salpingita (principala consecință fiind infertilitatea), endometrita, prin infectarea ascendentă a endometrului şi rar perihepatita (Fitz-Hugh-Curtis), caracterizată prin inflamația capsulei hepatice fără afectarea parenchimului.

La persoanele cu o anumită predispoziție genetică (HLAB27), infecția cu *Chlamydia trachomatis* este implicată în patogenia sindromului Reiter.

La nou născuți infecția se transmite de la mamă şi se manifestă prin pneumonie sau conjunctivită cu incluzii.

Investigații paraclinice:

- examenul microscopic al frotiului din secreția uretrală la bărbat, secreția uretrală, cervicală şi vaginală la femeie evidențiază puține celule inflamatorii şi lipsa gonococului. Colorația Giemsa poate arăta incluziuni de Chlamydia.
- identificarea agentului etiologic pe culturi de celule este costisitoare;
- testul de microimunofluorescență este foarte sensibil, dar nespecific.
- testele imunoenzimatice (ELISA) au specificitate mare, dar sensibilitate variabilă.
- PCR-ul cu detectarea în urină a microorganismului, în caz de infecție asimptomatică, este sensibil şi specific.
  Frecvent diagnosticul pozitiv este unul de excludere.

Diagnostic diferențial:

- uretritele gonococice, uretritele cu mycoplasme, alte uretrite nespecifice.

6.3. Infecții cu Mycoplasme

Aspecte clinice

Manifestările clinice diferă în funcție de sex.

La femeie determină inflamația vaginului, însoțită de o secreție cu miros fetid „de peşte". După infecții ascendente pot fi întâlnite cervicite, endometrite, salpingite.

Ureaplasma urealyticum este asociată cu subponderabilitate neonatală, mortalitate neonatală, infecție puerperală, infertilitate.

La bărbat mycoplasmele determină uretrita manifestată clinic prin scurgere uretrală clară, mucoasă sau albicioasă, însoțită de usturime la micțiune, polakiurie, disurie moderată. Alte atingeri sunt: cistita, prostatita, balanita. Complicațiile sunt asemănătoare acelor din infecția cu Chlamydia.

Mycoplasmele pot fi detectate prin cultură, fiind izolate 7 serotipuri de *Mycoplasma hominis* şi 14 serotipuri de *Ureaplasma urealyticum*, nefiind dovedită implicarea acestora în apariția manifestărilor clinice.

Diagnosticul diferențial: uretrita gonococică, uretrita cu Chlamydii, uretrita cu alți germeni nespecifici.

6.4. Tratament

Infecția cu Chlamydia trachomatis serotipurile D-K

- doxiciclina 100 mg x 2/ zi, 7 zile;
- azitromicina 1 g/ zi, doză unică.
- abstinență în timpul celor 7 zile de tratament sau 7 zile după tratamentul cu azitromicină.

Alternative:

- eritromicină bază 500 mg x 4/ zi, 7 zile;
- ofloxacin 200 (300) mg x 2/ zi, 7 zile;
- roxitromicină 150 mg x 2/ zi, 7 zile;
- claritromicină 250 mg x 2/ zi, 7 zile.

Până în prezent nu s-a remarcat rezistența *Chlamydia trachomatis* la antibiotice.

La gravide

De primă intenție:

- eritromicină bază 500 mg x 3/ zi, 7 zile;
- amoxicilină 500 mg x 3/ zi, 7 zile;
- josamicină 750 mg x 3/ zi, 7 zile.

Alternative:

- eritromicină bază 250 mg x 4/ zi, 14 zile;
- eritromicină etinilsuccinat 400 mg x4/ zi, 14 zile;
- eritromicină etinilsuccinat 800 mg x 4/ zi, 7 zile.
- azitromicina – nu există studii pentru siguranța tratamentului;
- doxiciclina şi ofloxacina sunt contraindicate;
- eritromicina estilat este contraindicată existând risc de hepatotoxicitate.

Control la 3 săptămâni după terminarea tratamentului.

La copii

Toate cazurile de conjunctivită la copii trebuie tratate atât pentru *N. gonorrhoeae* cât şi pentru *C. trachomatis*.

Copii < 45 kg:

De primă intenție:

- eritromicină sirop 50 mg/kg x 4/ zi, 10-14 zile;

Alternative:

- clotrimoxazol 240 mg per os x 2/ zi, 14 zile (3 săptămâni în pneumonia infantilă).

Terapia locală nu mai este necesară în cazul tratamentului oral.

Eficiența tratamentului este de 80%, putând fi necesară a doua cură de tratament.

Profilaxia: nitratul de argint şi unguentele cu antibiotice sunt ineficiente în prevenirea infecției cu *Chlamydia trachomatis*.

Indicaţii pentru tratament (în infecția cu *Chlamydia trachomatis* serotipurile D-K)

- infecție confirmată;
- dacă testele de laborator nu sunt accesibile şi există suspiciunea infecției;
- pacient cu gonoree;

- partenerii sexuali în caz de infecție cu *Chlamydia trachomatis* şi gonoree;
- părinții nou născuților cu conjunctivită.

Urmărirea tratamentului în infecția cu *Chlamydia*:

- nu este necesară în tratamentul cu doxiciclină sau azitromicină.

Indicații de urmărire:

- la cererea pacientului;
- infecții asimptomatice;
- persistența simptomelor;
- posibilă reinfecție;
- tratament cu eritromicină.

Infecțiile genitale cu *Mycoplasma spp.* şi *Ureaplasma spp.*

Tratament de elecție:

- doxiciclina 100 mg x 2/ zi, 7 zile;
- azitromicina 1 g/ zi, doză unică.
- abstinență în timpul celor 7 zile de tratament sau 7 zile după tratamentul cu azitromicină.

Alternative:

- eritromicină bază 500 mg x 4/ zi, 7 zile;
- ofloxacin 200 (300) mg x 2/ zi, 7 zile.

În cazul apariției de recidive sau de complicații tratamentul trebuie prelungit până la 21-28 zile.

Într-un număr redus de cazuri uretritele negonococice pot fi determinate de *T. vaginalis* (5-10%), caz în care pacienții pot primi tratament şi pentru acest agent etiologic.

Gravidele pot fi tratate cu eritromicină 500 mg x 4/ zi, 7 zile sau în caz de intoleranță cu doze mici de eritromicină pe o perioadă mai lungă (250 mg x 4/ zi, 14 zile).

Partenerii sexuali trebuie tratați.

Folosirea prezervativului şi spălarea scrupuloasă sunt mijloace eficiente de prevenire.

7. Trichomoniaza uro-genitală

7.1. Definiție

Este o afecțiune parazitară a tractului uro-genital transmisă pe cale sexuală.

7.2. Etiologie

Agentul cauzal este *Trichomonas vaginalis*, un protozoar flagelat, de 10-30 microni lungime, de formă ovoidală sau piriformă. Prezintă un nucleu

oval situat anterior, citoplasmă, membrană externă, aparat locomotor (3-5 flageli anteriori şi un flagel recurent), membrană ondulantă şi un filament cromatic axial (axostil). Se divide longitudinal la 5-7 ore la temperatura de 35-39^{0}C. Este foarte mobil datorită flagelilor, dar prezintă şi mişcări ale masei citoplasmatice.

Este distrus de căldură şi rezistă la temperaturi joase. În condiții nefavorabile devine rotund, aflagelat, imobil.

7.3. Epidemiologie

Trichomoniaza se pare că este cea mai frecventă boală cu transmitere sexuală. Frecvența este mai mare la femei. Bărbatul este la fel de receptiv, existând studii ce evidențiază o morbiditate crescută la acesta.

Frecvența este mai mare, pentru ambele sexe, în grupul de vârstă 25-35 ani. Este rară la fetițe şi la adultele virgine. Unele studii sugerează o incidență mai mare în mediul urban.

Transmiterea este cel mai adesea directă, pe cale sexuală. Rezervorul de paraziți îl constituie femeia, la care boala poate evolua asimptomatic în 15-20% din cazuri. Bărbatul prezintă obişnuit o formă frustă sau asimptomatică de boală, fiind de fapt principalul transmițător.

Transmiterea extragenitală prin obiecte de toaletă, instrumentar medical, apa din ştranduri sau piscine, capacul WC-urilor, mâini murdare ş.a. este rară. Supraviețuirea redusă a parazitului în mediul extern scade posibilitățile de contaminare în afara contactului sexual.

Factorii favorizanți pentru contaminarea femeii sunt locali (soluții de continuitate, modificări ale pH-ului vaginal, ale florei, ale glicogenului vaginal etc.) şi generali (hormonali, inclusiv contraceptivele, hipovitaminoza A, stress etc.). La bărbat intervin în favorizarea contaminării lungimea prepuțului, flora asociată, stricturile uretrale, hipospadiasul ş.a.

7.4. Aspecte clinice

La femei

Perioada de incubație, adesea greu de precizat, variază între câteva zile şi 2 luni sau mai mult.

Tabloul clinic este de vulvo-vaginită subacută, mai rar acută. Scurgerea vaginală este albicioasă, spumoasă (datorită florei anaerobe asociate) sau gălbuie-cremoasă sau verzuie, urât mirositoare. Se asociază cu prurit, arsură, disconfort vaginal, uneori metroragie, dispareunie, uretroragie. Mucoasa vaginală este congestivă, cu peteşii difuze, fundul de sac posterior roşu-granular, labiile eritematoase şi edematoase.

După faza acută (10-15 zile) secreția diminuă, fără să dispară complet (cronicizare), devine albă-lactescentă, fluidă, uneori mirositoare. Recăderile sunt pre şi postmenstruale şi în timpul sarcinii.

Simptomele generale sunt rar remarcate: tulburări ale metabolismului glucidelor (consumul de glicogen vaginal de către parazit), astenie, vertij,

insomnie, depresiune psihică. Localizările extravaginale pot fi genitale superioare (cervicită, metrită, anexită), în glandele Bartholin şi Skene, urinare (uretrită, cistită), pelviperitoneale.

Diagnostic diferențial: gonoreea şi vaginitele de alte etiologii (candidozică, cu *Haemophilus vaginalis*, şi alte bacterii, senilă, prin hiperfoliculinemie), infecția cu virus herpetic etc.

La bărbat

Principala atingere este cea uretrală (simptomatică sau asimptomatică). Forma asimptomatică este cea mai frecventă, bolnavul fiind aparent sănătos, dar parazitul putând invada prostata, veziculele seminale, epididimul, cu manifestări minore.

Uretrita simptomatică are o incubație de la câteva zile la 1-3 luni. Poate evolua ca o uretrită acută, cu scurgere purulentă, abundentă, însoțită de prurit, arsură uretrală, erecție dureroasă. Examenul obiectiv remarcă congestia meatului şi urină tulbure. Netratată se extinde la uretra posterioară, prostată. Rar se asociază epididimită, balanită.

Uretrita cronică, primară sau secundară celei acute, este forma comună a uretritei simptomatice a bărbatului, caracterizându-se prin scurgere redusă, muco-pururlentă apoi seroasă, care pătează lenjeria, prurit discret la nivelul meatului. Prostata este de regulă afectată, frecvent vezica, mai rar epididimul. Rar apar simptome generale. Această formă este de nedistins de uretrita negonococică de alte etiologii. Evoluția de durată, eşecul unor cure repetate de terapie antibacteriană duc la luarea în considerație a trichomoniazei la diagnosticul diferențial.

7.5. Diagnostic de laborator

- elementul de bază al diagnosticului pozitiv;
- la femeie – se recomandă recoltarea secreției postmenstrual sau cu 3-4 zile înainte de menstruație, la 48 ore de la ultimul contact sexual şi de la ultima spălătură vaginală.
- la bărbat – recoltarea se face la 10-12 ore de la ultima micțiune, iar din lichidul prostatic şi spermatic, la 48 ore de la ultimul contact sexual.
- examenul direct microscopic şi cultura trebuie să fie făcute în maximum 10 minute de la recoltare.
- examenul direct microscopic (preparat proaspăt necolorat, colorat vital, Giemsa, Gram, cu acridin orange etc.): metoda uzuală de diagnostic.
- cultura pe medii selective este metoda cea mai de acuratețe pentru diagnosticul trichomoniazei, fiind utilă la femeile cu microscopie negativă şi clinică sugestivă şi la bărbați, care au obişnuit un număr mic de paraziți, ca şi pentru testarea sensibilității protozoarului la tratamentul standard.
- imunofluorescența directă este sensibilă şi specifică;
- tehnicile cu imunoperoxidază;

- tehnicile cu anticorpi monoclonali față de *Trichomonas*;
- reacția în lanț a polimerazei (PCR);
- determinarea indicelui de glicopexie vaginală (scădere marcată);
- colposcopia – importanță diferit apreciată;
- metode serologice diverse: fără sensibilitate şi specificitate pentru infecția activă.

7.6. Tratament

- metronidazol (derivat nitroimidazolic de primă generație) 2 g, doză unică sau 500 mg x 2/ zi, 7 zile;
- metronidazol 250 mg x 3/ zi, 7-10 zile;

În caz de rezistență se repetă tratamentul cu doza dublă şi se creşte durata tratamentului la 7 zile.

Alternativ:

- tinidazol (derivat nitroimidazolic de a 2-a generație) 2 g, doză unică sau 500 mg x 2/ zi, 5 zile, eficient în caz de rezistență la metronidazol;
- furazolidon, mebendazol, butoconazol.

Trebuie tratați şi partenerii sexuali, cu aceleaşi scheme terapeutice.

Eşecul terapeutic după tratamentul cu metronidazol poate fi datorat la mai mulți factori: zincul seric scăzut, absorbție digestivă scăzută, distribuție deficitară la nivelul mucoasei vaginale, inactivarea chimioterapicului de către flora bacteriană vaginală. Rezistența poate apare şi în urma unor mutații.

Femeia însărcinată

- metronidazolul este contraindicat la gravide în primul trimestru de sarcină;
- din al doilea trimestru se poate administra în doză unică – 2 g p.o. sau tratament local cu clotrimazol 100 mg intravaginal seara, 14 zile (tratament recomandat şi în primul trimestru de sarcină) sau metronidazol ovule 500 mg x 2/ zi;
- postnatal alăptarea trebuie oprită cel puțin în timpul şi 24 ore după tratamentul sistemic.

Nou născuți

- metronidazol 5 mg/kg x 3/ zi, 5 zile;
- nou născuții cu boală simptomatică sau cu colonizare urogenitală care persistă după a 4-a lună de viață trebuie tratați cu metronidazol.

8. Infecția cu virus citomegalic

8.1. Definiție

Este o infecție cu un virus din grupa herpesvirusurilor, care poate fi transmisă pe cale sexuală.

8.2. Etiologie

Virusul citomegalic este un virus ADN larg răspândit în lume. Infecția primară cu acesta, uzual asimptomatică, este urmată de un portaj de durată şi episoade periodice de reactivare (în cursul sarcinii, în condiții de imunosupresie).

8.3. Epidemiologie

Infecția cu virus citomegalic se realizează la majoritatea persoanelor până la pubertate.

Căile de transmitere sunt variate: intrauterin, perinatal şi neonatal (prin secreții cervicale infectate, prin lapte infectat); expunerea la secreții orale, urină; transmiterea pe cale sexuală; transmiterea prin transfuzie sanguină şi transplant de organ ş.a.

Virusul citomegalic a fost izolat din cervixul uterin la aproximativ 3,2% in femeile examinate în Anglia în servicii de maladii transmise pe cale sexuală. A fost de asemenea demonstrat în lichidul seminal al bărbaților simptomatici sau asimptomatici, persistând luni de zile.

8.4. Aspecte clinice

La gazda imunocompetentă:

- infecția congenitală şi perinatală cu virus citomegalic este asimptomatică în 85% din cazuri. Manifestările care pot apare sunt: întârzierea creşterii intrauterine, moartea fătului, hepatosplenomegalie, icter, purpură trombocitopenică, microcefalie şi/sau retinită, sechele neuropsihice;
- infecția la copil: mononucleoza infecțioasă cu virus citomegalic, cu limfadenopatii, febră, limfocitoză, ocazional exantem maculopapulos, urticarie, vasculită; alte sindroame pediatrice sunt: acrodermatita papuloasă infantilă Gianotti-Crosti, scleredemul;

La gazda imunocompromisă:

- la receptorii de transplante de organ solide şi de măduvă pot apare: pneumonită, atingeri gastro-intestinale, hepatită, retinită, febră;
- în sindromul de imunodeficiență câştigată, retinita este cea mai frecventă, dar pot apare manifestări gastro-intestinale, hepatită, encefalopatie, pneumonie ş.a.

Leziunile cutanate sunt papuloase, purpurice, veziculobuloase, nodulare, ulcerații perigenitale, bucale, leziuni keratozice ş.a.

8.5. Diagnosticul de laborator

- izolarea virusului citomegalic din diverse fluide (urină, salivă, lichid de spălătură bronhoalveolară, sânge, secreții cervicale, fecale ş.a.) pe fibroblaste embrionare umane, evidențierea efectului citopatic;
- evidențierea histologică în țesuturile infectate a celulelor citomegalice, cu incluzii intranucleare tipice, înconjurate de un halou clar,

- detectarea anticorpilor serici specifici, utilă în depistarea infecției primare.

8.6. Tratament

Infecția cu virus citomegalic nu necesită terapie specifică decât în manifestări severe ca retinita. Ganciclovirul şi fosfonoformatul sunt folosite cu oarecare succes.

9. Sindromul Reiter

9.1. Definiție

Este o boală caracterizată printr-o poliartrită nesupurativă care urmează unei infecții uro-genitale joase sau enterice, în particular la bărbatul tânăr. Se asociază atingeri oculare şi cutanate.

9.2. Etiologie

Mycoplasmele şi chlamydiile au fost în particular incriminate, dar rolul acestora este incomplet elucidat. Agenții infecțioşi enterici ca *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter fetus*, *Escherichia coli* ş.a. sunt mai frecvent incriminați în spondilita anchilozantă decât în boala Reiter. *Mycobacterium phlei* a fost raportat ca agentul artritei septice care se prezintă ca o boală Reiter infantilă. *Borrelia burgdorferi* este şi ea discutată.

Factorii de predispoziție genetică şi responsabilitatea imunologică a variate microorganisme ar fi relevanți în patogenie. Există o asociere frecventă a bolii cu unele haplotipuri ale sistemului HLA (B27) şi o agregare familială, coexistența la gemeni şi perechi de frați.

9.3. Epidemiologie

Boala este răspândită în întreaga lume.

În forma precedată de infecție uro-genitală este presupusă originea venerianã (transmiterea pe calea contactului sexual); este posibilă transmiterea digestivă, iar la o proporție din cazuri calea de transmitere nu poate fi precizată. În sindromul imunodeficienței câştigate incidența sindromului Reiter este de aproximativ 5%.

9.4. Aspecte clinice

Uretrita, conjunctivita şi artrita sunt manifestări principale ale sindromului, la acestea asociindu-se uneori atingerea cutanată.

Uretrita, remarcată în 70-80% din cazuri, are aspectul unei uretrite negonococice, cu scurgere mucoasă sau mucopurulentă sau franc purulentă, disurie mai mult sau mai puțin importantă, inflamarea meatului urinar. Uneori survine o cistită abacteriană, o hematurie, o prostatită (mai ales cu evoluție cronică), o epididimită acută; femeia prezintă cervicită, salpingită, piurie, disurie, mai rar vaginită, uretrită, bartholinită, cistită. Proctita chlamydiană poate fi remarcată la ambele sexe.

Atingerea oculară, prezentă în 50% din cazuri precoce, este cel mai frecvent de tipul unei conjunctivite bilaterale u hiperemie, în formele severe cu secreție purulentă, dureri, fotofobie, lăcrimare. Alte manifestări care mai pot fi remarcate sunt: irita, iridociclita, uveita, mai rar keratita, ulcerul cornean; glaucomul, nevrita optică, cecitatea pot complica afecțiunea.

Atingerea articulară este o poliartrită nesupurativă cu evoluție prelungită. Sunt afectate de predilecție articulațiile genunchilor, tibiotarsiene, sacro-iliace, ale coatelor, pumnilor, mai rar articulațiile mici ale membrelor (tarsale sau metatarso-falangiene). Puseele sunt autolimitate dar se pot repeta după luni, ani sau zeci de ani. Articulațiile atinse sunt tumefiate, dureroase, rar fiind un eritem tegumentar simulând o celulită. Uneori poate fi o monoartrită, o oligoartrită sau pot fi prinse numai țesuturile periarticulare. Atingerea coloanei vertebrale se poate dezvolta cu timpul la mai mult de jumătate din bolnavi (cel puțin radiologic).

Radiologic se constată atingeri periostice în apropierea articulațiilor atinse, sacro-ileită, sindesmofite laterale.

Atingerea cutaneo-mucoasă se caracterizează prin manifestări diverse: keratodermie palmoplantară, leziuni psoriaziforme, eritrodermie, eritem polimorf, onixis şi perionixis, balanită erozivă circinată, leziuni veziculoase bucale care evoluează spre eroziuni cu eritem marginal, leziuni bucale simulând o leucoplazie ş.a.

Manifestările generale sunt frecvent asociate triadei clasice: febră, inapetență, astenie, limfadenopatii.

Atingerile viscerale pot fi întâlnite în special în cazul evoluției cronice: cardiovasculare, hepatice, pleuro-pulmonare; sechele genito-urinare (strictura uretrală), atingeri neurologice, tiroidiene ş.a. pot fi remarcate.

9.5. Diagnosticul diferențial

- artrita trebuie diferențiată de : artrita din reumatismul articular acut, artrita piococică, artrita gonococică, artrita psoriazică ş.a. Atingerea spinală pune problema diferențierii de spondilita anchilopoetică.
- Atingerea oculară trebuie să fie deosebită de uveita din boala Behcet şi din toxoplasmoză.
- Leziunile peniene, bucale şi cutanate necesită excluderea scabiei, psoriazisului, lichenului plan, eritemului polimorf, erupțiilor medicamentoase ş.a.

9.6. Diagnosticul de laborator

Nu există nici un test de laborator specific.

Examenul microscopic al secreției uretrale şi cultura sunt necesare. Examenul urinii este mai puțin important. Coprocultura şi examenul materiilor fecale pentru chişti sunt recomandate. Lichidul de aspirație articulară, deşi uneori tulbure, este steril. Se poate remarca leucocitoză, VSH crescut, creşterea alfa 2 şi gama globulinelor şi proteinei C reactive, uneori creşterea

complementului seric, prezența factorului reumatoid şi a anticorpilor antinucleari. Biopsia cutanată este de valoare redusă. Manifestările radiologice articulare, detectarea HLA B27 sunt elemente importante pentru diagnostic.

Este necesară serologia pentru infecția cu virusul imunodeficienței umane pentru a preciza statusul bolnavului din acest punct de vedere.

9.7. Tratament

Tratamentul sindromului Reiter cuprinde: tratamentul focarului infecțios declanşant, tratamentul sindromului inflamator, tratamentul leziunilor cutaneo-mucoase.

Tratamentul infecțiilor declanşante

Uretrita este tratată cu tetracicline sau eritromicină. tratamentul partenerului sexual este de asemenea necesar. Infecțiile tractusului digestiv nu necesită întotdeauna antibioterapie.

Tratamentul sindromului inflamator

Artrita necesită în stadiul inițial repaus la pat, mişcări pasive, antalgice, uneori aspirarea lichidului articular, eventual corticosteroizi intraarticular. Antiinflamatoarele nesteroidiene constituie linia a 2-a de tratament, în special indometacinul.

În caz de artrită agresivă, potențial distructivă, sunt necesare imunosupresivele (metotrexatul, azathioprina), cu supravegherea efectelor secundare ale acestora (toxicitatea hematologică – ambele, toxicitatea hepatică – metotrexatul). Nu vor fi folosite în cazul asocierii infecției cu virusul imunodeficienței.

Retinoizii, sulfasalazina, levamisolul pot fi de asemenea încercate. Corticosteroizii sistemici pot control o artrită fulminantă.

Tratamentul atingerilor cutaneo-mucoase

Leziunile cutanate (keratodermie, leziunile psoriaziforme, eritrodermie ş.a.) răspund la metotrexat şi retinoizi. Keratoliticele şi corticosteroizii topici sunt de asemenea recomandate.

Conjunctivita necesită îngrijiri locale (colir sau ungvent cu antibiotice şi corticosteroizi), iar uveita necesită corticoterapie generală intensivă.

10. Hepatitele virale

10.1. Definiție

Sunt boli infecțioase cu atingeri hepatice acute şi uneori cronice, datorate unor virusuri cu hepatotropism obligatoriu, virusurile hepatitice (VH).

10.2. Etiologie

Sunt 5 tipuri de virusuri hepatitice (A, B, C, D, E) care aparțin unor familii diferite şi conțin ARN (VHA, D, C, E) sau ADN (VHB).

10.3. Epidemiologie

Hepatitele virale sunt larg răspândite în lume, fiind printre cele mai frecvente boli infecţioase şi posibil printre cele mai frecvente infecţii sexual-transmisibile.

Transmiterea VH se realizează pe diverse căi: fecal-orală, parenterală, sexuală, perinatală. Transmiterea pe cale sexuală (homosexuală, heterosexuală) este frecventă în cazul VHB, puţin frecventă pentru VHA, D, C şi absentă pentru VHE.

10.4. Aspecte clinice

Perioada de incubaţie este foarte variabilă, mergând de la 15-30 zile (hepatita A) la 45-180 zile (hepatita B).

Caracterele clinice ale hepatitei virale transmise pe cale sexuală sunt cele ale hepatitei acute obişnuite, hepatita B, B-D fiind cel mai adesea asimptomatică, hepatita C foarte adesea de asemenea asimptomatică.

Evoluţia poate fi spre hepatită cronică în peste 50% din cazurile de hepatită C, 80% din cazurile de hepatită D şi 15% din cazurile de hepatită B. Ciroza hepatică şi hepatomul pot complica hepatitele D, C, B.

10.5. Diagnostic de laborator

Sunt necesare investigaţii pentru evidenţierea markerilor serologici ai bolii şi ai modificărilor biochimice caracteristice atingerii hepatice.

Testele serologice sunt de tipul ELISA (enzyme immunoassay), RIA (radioimmunoassay), PCR (polymerase chain reaction), RIBA (recombinant immunoblot assay).

Markerii serologici pentru hepatita A sunt anticorpii antiVHA (de tip IgM apoi IgG). Pentru hepatita B se pot detecta AgHBs, AgHBe, ADN-ul circulant, anticorpii HBs, HBc, pentru hepatita D anticorpii anti VHD (de tip IgM), iar pentru hepatita C anticorpii antiVHC.

10.6. Tratament

Hepatitele A şi E nu au un tratament eficient.

Tratamentul hepatitelor B, B-D, C este necesar în caz de hepatită cronică activă cu semne de replicare virală. În hepatita cronică B poate fi folosită vidarabina monofosfat şi mai ales interferonul alfa, cu evoluţie bună în 30-35% din cazuri. În hepatitele B-D acţiunea interferonului nu este cu adevărat demonstrată. În hepatita cronică C, interferonul alfa dă rezultate în 40% din cazuri, dar recăderile sunt foarte frecvente.

În caz de hepatopatie în stadiul terminal este indicat transplantul hepatic.

11. Infestări cu helminţi şi protozoare

Pot fi transmişi prin intermediul contactului sexual paraziţi care nu necesită o gazdă intermediară sau un interval lung de supravieţuire în afara

gazdei, uzual cei cu o cale orală-anală de transmitere. Din aceştia remarcăm: *Giardia (Lamblia) intestinalis*, *Enterobius vermicularis*, *Entamoeba hytolitica* ş.a.

Alte infecții transmise sexual: herpesul genital, pediculoza pubiană, scabia sunt tratate la capitolele respective.

12. Manifestări cutanate ale infecției HIV

12.1. Infecția primară

Obişnuit infecția primară este asimptomatică, doar 10-20% din pacienți fiind simptomatici.

Sindromul retroviral acut, care este manifestarea clinică primară a infecției HIV, are alura unei boli infecțioase acute, cu febră, transpirații, cefalee, fotofobie, dureri retroorbitare, mialgii, artralgii şi alte semne generale, adenopatii, simptome digestive (grețuri, diaree, dureri abdominale), tuse seacă, atingeri neurologice ş.a.

Cea mai caracteristică manifestare cutanată este o erupție maculoasă sau papuloasă la nivelul trunchiului superior, cu leziuni ovalare, cu scuame fine, pitiriasis rozat-like. Leziunile pot deveni hemoragice. De asemenea poate fi observată o erupție asemănătoare aceleia din acrodermatita papuloasă Gianotti-Crosti. Urticaria este de asemenea întâlnită.

Leziunile de la nivelul mucoaselor seamănă cu aftele, dar sunt de dimensiuni mai mari. Eroziuni orale sau genitale pot fi observate, dar mai frecvent apar ulcerații la nivelul palatului, orofaringelui şi esofagului. Se poate dezvolta candidoză bucală.

12.2. Boala HIV

Neoplazii

- **Sarcomul Kaposi** asociat infecției HIV (Sarcom Kaposi epidemic): leziunile sunt diseminate, cu distribuție simetrică şi rapid progresive.

Inițial apar macule eritematoase, asimptomatice, apoi plăci violacei, uşor reliefate, ce devin maronii, uneori acoperite de scuame. Localizările de elecție sunt trunchiul, membrele, fața, cavitatea bucală.

În evoluție apar noduli violacei şi formațiuni tumorale dure, ferme la palpare. Leziunile se măresc şi tind să devină ovale (elongate), urmând liniile de clivaj cutanat. Culoarea este variabilă: roz, roşie, purpurie, violacee, maronie. Suprafața poate deveni hiperkeratozică, ulcerată sau hemoragică. Leziunile se pot dispune în diverse tipuri: folicular, pitiriazis rozat-like, dermatomal. Atunci când sunt localizate la nivelul feței, genital sau la nivelul membrelor inferioare, dezvoltarea edemului poate duce la apariția durerii.

Se descrie apariția de leziuni noi la nivelul unui traumatism (koebnerizare). Pot fi întâlnite piodermizări secundare.

Diagnosticul diferențial include purpura, hemangioamele, sarcoidoza, nevii, sifilisul secundar, carcinomul bazocelular, melanomul.

Cele mai multe cazuri de sarcom Kaposi au fost raportate la bărbați, bisexuali sau homosexuali, infectați HIV, dar boala a fost raportată şi la homosexuali HIV-negativi.

Ca factor etiologic al sarcomului Kaposi este discutată infecția cu tipul 8 al herpes virus hominis.

Tratamentul formei localizate include crioterapie cu azot lichid, radioterapie, excizie chirurgicală, vinblastină intralezional, alitretinoin (9-cis-retinoic acid) topic. În cazul leziunilor extensive au fost încercate α-interferonul, chimioterapice, singure sau în asociere (vinblastină, vincristină, bleomicină), doxorubicină liposomală.

- **Limfoamele:** pot fi întâlnite limfoame non-Hodgkin, obişnuit cu celule B, boala Hodgkin, limfoame cu celule T nonepidermotrope, limfoame cutanate cu celule T cu epidermotropism.

Leziunile cutanate sunt reprezentate de noduli sau plăci violacei, uneori cu ulcerare secundară.

Tratamentul sistemic cu chimioterapice se instituie după confirmarea histologică a diagnosticului.

- **Cancere cutanate nonmelanotice:** pot fi întâlnite carcinoame bazocelulare superficiale, multiple, cu caracter eruptiv, localizate pe trunchi; carcinoame scuamocelulare dezvoltate pe keratoze actinice, relativ benigne în majoritatea cazurilor, dar uneori foarte agresive; carcinom cloacogenic (ulcerații rectale sau anale); carcinom scuamocelular genital (cervical, vaginal, penian); carcinom scuamocelular al patului unghial; carcinom scuamocelular periunghial.

La nivelul mucoasei vulvare sau peniene pot fi prezente macule acromice sau pigmentare, de câțiva milimetri sau centimetri în diametru. Ele reprezintă carcinoame scuamocelulare in situ şi sunt similare papulozei Bowenoide descrisă la pacienții imunocompetenți.

La pacienții HIV pozitivi se pot întâlni şi carcinoame bazocelulare metastatice.

- **Nevii displazici şi melanomul**

Nevii multipli, pielea deschisă la culoare şi expunerea la soare sunt factorii de risc principali pentru dezvoltarea melanoamelor.

Numeroşi pacienți infectați HIV, cu piele deschisă la culoare, prezintă nevi atipici, cu potențial de degenerare malignă.

Manifestări infecțioase

Infecții virale

- **Herpesul simplu**: obişnuit este o reactivare a virusului latent. Localizările comune sunt: perianal, genital, orofacial, digital.

Leziunile sunt reprezentate de vezicule grupate în buchete, ce pot duce la formarea unor pseudobule, eroziuni sau ulcerații dureroase, de până la 20 cm în diametru. Aceste ulcerații prezintă evoluție cronică.

- **Herpesul zoster**

Infecția primară cu virusul varicelo-zosterian poate fi însoțită de complicații cum ar fi pneumonia, encefalita, hepatita, erupții profuze şi chiar deces. Reactivarea virusului latent prezintă o incidență crescută.

Herpesul zoster poate fi manifestarea inițială în boala HIV. Erupția interesează unul sau mai multe dermatoame, poate fi diseminată sau generalizată, recurentă. Leziunile pot fi veziculo-buloase, hemoragice, necrotice sau variceliforme, însoțite de dureri severe. Pot persista luni de zile ca noduli keratozici, ulcerați, extrem de dureroşi, cu formare de cruste central şi/ sau ulcerații postnecrotice.

Infecția cu citomegalovirus: pot fi ulcerații superficiale, extrem de dureroase, localizate perianal sau oral. La copiii infectați HIV se observă dermatită de scutec erozivă.

Diagnosticul este stabilit histologic, evidențiindu-se efectul citopatic al virusului citomegalic la nivelul vaselor sanguine din leziunile cutanate. PCR şi hibridizarea ADN pot identifica VCM în țesuturi, dar aceasta nu denotă şi patogenicitatea acestuia.

Tratamentul se face cu ganciclovir sau foscarnet, dar poate fi ineficient. Ulcerațiile cutanate beneficiază de tratament topic cu corticosteroizi.

- **Leucoplazia albă piloasă** este văzută primar la pacienții infectați HIV şi mai rar la cei cu imunosupresie posttransplant.

La nivelul părților laterale ale limbii, obişnuit bilateral, se observă plăci albe, paralele, orientate vertical, producând un efect gofrat, ondulat al limbii. Rar sunt interesate şi fața dorsală şi ventrală a limbii, mucoasa labială sau jugală, palatul moale. Leziunile sunt aderente, nu pot fi detaşate, prezentând evoluție variabilă de la o zi la alta şi fiind uzual asimptomatice.

Histologic se remarcă parakeratoză, acantoză şi celule balonizate (koilocite).

Sunt corelate cu infecția cu virusul Epstein-Barr. Hibridizarea in situ a ADN-ului VEB pune în evidență virusul la nivelul celulelor epiteliale.

Tratament: pot fi încercate aciclovirul, zidovudina, tratamentul topic cu podofilină, tretinoin sau excizia chirurgicală a leziunilor.

- **Infecția cu HPV (Human papilloma virus)** este frecvent întâlnită la pacienții infectați HIV. Sunt întâlnite veruci plane, veruci vulgare, manifestări tip epidermodisplasia verruciformis, condylomata acuminata.

Leziunile pot fi numeroase, mari, confluente şi rezistente la tratament.

Este remarcată incidența crescută a neoplaziilor intraepiteliale ale colului uterin sau anusului (la homosexuali) la pacienții infectați HIV în asociere cu infecția cu HPV.

În cazul tratamentului cu antiretrovirale inhibitoare ale proteazelor se poate observa rezoluția temporară a leziunilor rezistente de tipul verucilor mâinilor.

- **Molluscum contagiosum** este întâlnit la 8-18% din pacienții cu infecție HIV simptomatică sau SIDA.

Leziunile pot fi gigante sau hiperkeratozice, simulând verucile vulgare sau vegetațiile genitale, keratoacantoamele, carcinoamele, pot deveni confluente. Apar obişnuit pe față (barbă), trunchi, pliuri, fese, genital. Pot interesa epiteliul folicular, zona interfoliculară fiind neinteresată.

Perilezional pot apare leziuni de tipul unei dermatite cronice (molluscum dermatitis) cu agravarea stării de imunodepresie leziunile devin mai numeroase şi diseminează. Diagnosticul diferențial al leziunilor diseminate include: criptococoza diseminată, histoplasmoza, infecția cu *Penicillium marneffei* ş.a.

Tratamentul include: chiuretarea leziunilor, electrocoagularea, ablația laser, crioterapia cu azot lichid, fluorouracilul topic, acidul tricloracetic topic, imiquimodul, cidofovirul (intravenos sau topic). Leziunile prezintă tendință la recidivă.

Infecții bacteriene

- **Infecția cu *Stafilococcus aureus*:** cea mai comună infecție la pacienții infectați HIV. Pot fi întâlnite: foliculită superficială, impetigo, ectimă, furunculoză, carbuncul, celulită, abcese, botriomicom, sindrom al şocului toxic. Piodermitele pot complica scabia, eczema, Sarcomul Kaposi, ulcerele herpetice, molluscum contagiosum, sau pot fi infecții pe cateterul venos. Colonizarea stafilococică a nasului, pliurilor, este frecventă.
- **Angiomatoza bacilară:** produsă de bacili gram negativi, ricketsia-like, din specia *Bartonella* (*B. henselae*, *B. quintana)*. Leziunile traumatice produse de pisici pot fi cauza acestei infecții.

Leziunile cutanate sunt papule roşii-violacei, strălucitoare sau noduli, fermi, de până la 2-3 cm în diametru, solitare sau multiple (peste 100). Pot simula hemangioamele, granulomul piogenic, sarcomul Kaposi.

Pot exista atingeri hepatice, splenice, ganglionare, osoase, prin diseminare hematogenă sau limfatică.

Agentul etiologic poate fi evidențiat histologic, prin colorații speciale (Warthin-Starry), în biopsia din leziunea cutanată.

Tratamentul include eritromicină sau doxiciclină.

- **Infecții micobacteriene**

Lepra poate agrava starea de imunosupresie.

Tuberculoza cutanată este rar întâlnită deoarece supraviețuirea pacienților cu infecție HIV şi tuberculoză este relativ scurtă.

Septicemia cu *Mycobacterium avium intracellulare* determină la nivel cutanat eritem, edem, noduli, abcese şi ulcerații profunde.

Sifilisul

Evoluția sifilisului la mulți din pacienții infectați HIV nu este diferită de cea întâlnită la pacienții HIV negativi, dar evoluția ambelor afecțiuni poate fi modificată.

Manifestările clinice ale sifilisului pot fi atipice, incluzând şancru simptomatic, dureros, infecții bacteriene secundare, lues maligna (leziuni cutanate pleomorfe cu pustule, noduli, ulcerații, vasculită necrotică).

Testele serologice pot fi repetat negative atât cele nontreponemice cât şi cele treponemice.

Frecvent se poate întâlni asocierea şi cu alte infecții transmise sexual.

De asemenea au fost remarcate severitatea crescută şi evoluția rapidă la sifilis terțiar, lipsa de răspuns la tratament, cu recăderi.

Infecțiile fungice

- **Candidozele**

Candidoza orofaringiană este cea mai frecventă infecție fungică întâlnită la pacienții cu infecție HIV. Leziunile pseudomembranoase se prezintă ca plăci albe, cu localizare la nivelul orofaringelui, ce se detaşează şi lasă leziuni eritematoase. Tipul eritematos apare ca plăci eritematoase, bine delimitate, la nivelul palatului sau zone de depapilare pe fața dorsală a limbii. Candidoza hiperplazică (leucoplazie) se prezintă ca o membrană albă, pe fața dorsală a limbii, care nu se detaşează. Cheilita angulară prezintă eritem, macerare şi fisuri la nivelul comisurii bucale. Aceste manifestări clinice pot fi asociate.

Tratamentul include: anticandidozice (imidazoli, triazoli, alilamine etc.), dar recăderile sunt frecvente, fiind necesar un tratament de lungă durată.

- **Infecții produse de *Pityrosporum***

Dermatita seboreică prezintă leziuni extensive, beneficiind de tratament topic cu imidazoli, triazoli, alilamine, dar recăderile sunt frecvente.

Foliculita cu *Pityrosporum*: papule şi pustule foliculare, pruriginoase, localizate pe trunchi, gât şi membre. Investigațiile paraclinice utilizate sunt examenul direct al puroiului din pustulă şi examenul histologic, cu evidențierea *Pityrosporum*.

Tinea versicolor: poate prezenta caracter extensiv, fiind rezistentă la tratament topic, fiind necesar tratamentul sistemic (ketoconazol, itraconazol, fluconazol).

- **Dermatofițiile**: frecvență crescută în rândul pacienților infectați HIV.

Tinea faciei poate mima dermatita seboreică. Pot fi întâlnite forme keratozice palmare şi plantare, tinea unguium, dermatofitoze ale scalpului, scopulariopsoză ale scalpului, cu alopecie ş.a.

Tratamentul este obişnuit topic pentru dermatofițiile pielii glabre, sistemic în manifestările rezistente la tratamentul topic. În tinea capitis şi tinea unguium trebuie administrat tratament sistemic (itraconazol, terbinafină, fluconazol).

- **Alte micoze superficiale**

Pot fi întâlnite trichosporoză invazivă, alternarioză ş.a.

În trichosporoză (piedra) apar leziuni mici, gri-închis, localizate la nivelul scalpului, genelor, sprâncenelor, bărbii. Sunt noduli rotunzi sau ovalari ce se dezvoltă în teaca firului de păr, nu la nivelul rădăcinii. Este produsă de *Trichosporon beigelli* (varietatea albă) sau *Piedraia hortai* (varietatea neagră). Invazia profundă şi diseminarea sistemică sunt rar întâlnite.

Tratamentul constă în tunderea părului, antifungice topice, terbinafină sistemic.

Alternarioza se prezintă obişnuit cu papule şi plăci cu evoluție spre ulcerare, localizate pe față, antebrațe, mâini, genunchi. Este produsă de Alternaria, o ciupercă patogenă pentru plante, dar care produce foarte rar infecții la oameni.

Tratamentul include ketoconazol, itraconazol, excizie chirurgicală.

- **Micozele profunde**

Criptococoza diseminată

Criptococoza este a doua infecție fungică, ca frecvență, întâlnită în rândul pacienților cu infecție HIV. Infecția diseminată hematogen prezintă predilecție pentru atingerea meningeală. Alte atingeri pot fi: cutanate, osoase, prostata, rinichii, splina, miocardul, ganglionii limfatici.

Criptococoza cutanată se prezintă cu o mare varietate de leziuni: noduli molluscum contagiosum-like, papule, pustule, plăci, bule, leziuni pseudotumorale, abcese, celulită, ulcere, sinusuri de drenaj etc. Localizările comune sunt gâtul, extremitatea cefalică şi genital.

Inocularea primară la nivel cutanat este rară şi se manifestă clinic sub forma unei papule sau unui nodul solitar.

Agentul etiologic este *Cryptococcus neoformans*, levură ce se găseşte în solul contaminat cu excremente de porumbel.

Tratamentul include fluconazol, a la longue, în doză supresivă de 200 mg/ zi.

Histoplasmoza

Boala diseminată, cu evoluție acută, apare obişnuit în SIDA, fiind caracterizată prin febră, hepatosplenomegalie, noduli cutanați, ulcere, pancitopenie.

Eritemul nodos şi eritemul polimorf pot fi prezente ca manifestări cutanate în histoplasmoză.

Agentul etiologic este *Histoplasma capsulatum*, un fung dimorf, saprofit în sol, ce pătrunde în organism prin inhalarea sporilor.

Tratamentul se realizează cu amfotericină B intravenos, urmată de itraconazol, 200 mg/ zi, per os.

Coccidioidomicoza

Infecția HIV este un factor de risc important pentru diseminarea infecției, pielea fiind unul din organele țintă în cazul infecției diseminate.

Leziunile cutanate sunt papule, plăci şi noduli cu aspect verucos. Pot fi întâlnite celulită, abcese şi traiecte fistuloase. Alte atingeri sunt osoase, articulare, meningiene.

Agentul etiologic este *Coccidioides immitis*, fung dimorf ce se găseşte în sol şi pe plante.

Tratamentul de elecție este fluconazol 400-800 mg/ zi, per os, urmat, în cazul pacienților cu HIV/ SIDA, de doze de întreținere, supresive, de 200 mg/ zi, tot restul vieții.

Parazitozele

- **Scabia**

Scabia norvegiană poate fi întâlnită în SIDA, fiind prezentă o infestare masivă cu paraziți, ce determină o hiperplazie a epidermului. Pruritul este minim.

Tratamentul topic cu keratolitice şi permetrin este dificil. Aceşti pacienți beneficiază de tratament sistemic cu Ivermectin 200 µg/ kg, per os.

- **Demodecidoza**

Erupție papulo-nodulară, pruriginoasă, produsă de Demodex. Leziunile sunt localizate pe față, scalp şi gât. Tratamentul este topic, cu permethrin cremă.

Infecții cu protozoare

- **Toxoplasmoza cutanată**

Este caracterizată prin erupție papuloasă generalizată, însoțită de febră, hepatosplenomegalie şi pierdere în greutate. Beneficiază de tratament cu sulfadiazină şi pyrimethamină.

- **Pneumocystoza extrapulmonară** poate fi manifestarea inițială a infecției HIV. Se pot evidenția mase cu aspect polipoid localizate la nivelul conductului auditiv extern, cutanat, macule pigmentare şi leziuni gangrenoase. Alternativele terapeutice sunt reprezentate de trimetoprim-sulfametoxazole, dapsonă, pentamidină parenteral.

Manifestări nespecifice

- Dermatoze papuloscuamoase: sunt frecvent întâlnite în infecția HIV.
- Dermatita seboreică, rezistentă la tratament, poate fi manifestarea inițială a infecției HIV.
- Xeroza cutanată şi ihtioza dobândită pot fi de asemenea întâlnite.

- Psoriazisul vulgar poate fi manifestarea de debut a infecției HIV. Erupția cutanată are tendință la generalizare, evoluând spre eritrodermie exfoliativă. Este de asemenea semnalată creşterea frecvenței psoriazisului artropatic. Tratamentul convențional este dificil de realizat.
- Sindromul Reyter şi pitiriasis rubra pilaris au fost de asemenea semnalate în infecția HIV, mai frecvent decât la pacienții imunocompetenți.

Afecțiuni diverse

- **Foliculita cu eosinofile**

Este o dermatoză cronică, pruriginoasă, caracterizată prin papule eritematoase şi pustule foliculare localizate pe scalp, gât, trunchi şi membrele superioare. Culturile din secreția purulentă sunt negative. Sunt asociate eosinofilie periferică, creşterea titrului IgE serice, infecție HIV în stadiu avansat. Histologic (pe secțiuni transversale, care sunt superioare celor verticale) se evidențiază infiltrat perivascular şi perifolicular cu eosinofile, spongioză la nivelul infundibulului folicular sau glandelor sebacee.

Foliculita cu eosinofile nu este o manifestare specifică infecției HIV, putând fi asociată cu hemopatii maligne.

Tratamentul include itraconazol, metronidazol, isotretinoin, antihistaminice, corticosteroizi topici, permethrin cremă, fototerapie cu UVB.

- **Dermatoze cu fotosensibilizare**

Porfiria cutanată tardivă (PCT) poate fi asociată cu hepatita cu virus B sau C şi cu abuzul de alcool.

Manifestările cutanate sunt bule profunde, ulcerații, cruste, cicatrici pe față şi fața dorsală a mâinilor, fragilitate cutanată, hipertricoză malară. Markerii biologici sunt creşterea uroporfirinei I urinare şi creşterea transaminazelor.

Erupții lichenoide au fost întâlnite mai ales în cazul pacienților de culoare, cu boală în stadii avansate şi utilizare de medicamente fotosensibilizante. Leziunile cutanate sunt plăci violacei, pruriginoase, localizate pe față, gât, fața dorsală a mâinilor şi brațelor, dar care se pot extinde şi pe zonele neexpuse la soare. Evoluția este cu hiperpigmentări sau depigmentări reziduale. Histologic aspectul este de erupție lichenoidă medicamentoasă sau de lichen plan hipertrofic, uneori de lichen nitidus.

Tratamentul cuprinde întreruperea medicației fotosensibilizante, evitarea soarelui şi folosirea de creme de fotoprotecție.

Dermatita actinică cronică este caracterizată printr-o erupție eczematoasă, fotodistribuită, ce apare la pacienții infectați HIV cu o stare marcată de imunosupresie. Este descrisă o sensibilitate crescută la UVB. Histologic aspectul este de eczemă, pseudolimfom, psoriaziform.

Reacțiile de fotosensibilizare pot fi manifestarea inițială a infecției HIV.

- **Granulomul inelar**

Obişnuit este întâlnită forma generalizată de boală, cu papule multiple, de culoarea pielii, localizate pe trunchi şi membre. Forma localizată, cu placă inelară unică sau papule puține poate fi oriunde pe suprafața cutanată.

- **Erupții cutanate medicamentoase**

Sindromul Stevens Jonhnson şi sindromul Lyell apar cu frecvență crescută în rândul pacienților HIV pozitivi. Cele mai incriminate sunt sulfonamidele.

Alte manifestări

Există multiple alte afecțiuni ce pot fi asociate cu infecția HIV: prurigo, purpură trombocitopenică idiopatică, vasculite, afecțiuni ale părului, modificări unghiale, hipertrofie gingivală, ulcerații aftoase recurente ş.a.

Efectele secundare cutanate ale medicației antiretrovirale

Lipodistrofia a fost asociată cu utilizarea inhibitorilor de proteaze: lipomatoză simetrică benignă, hipertrofia țesutului adipos din regiunea cervicală dorsală („cocoaşă de bizon"), ginecomastie, obezitate abdominală, diminuarea țesutului adipos periferic. Au fost descrise şi hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, hiperglicemie, rezistență la insulină, hiperinsulinism.

Modificări lipodistrofice au fost ocazional raportate şi la pacienți ce nu urmau tratament cu inhibitori ai proteazelor.

Terapia antiretroviralã a fost recent asociată cu angiolipomatoză simptomatică.

Indinavirul şi lamivudina au fost asociate cu paronichie.

Enfuvirtidul (inhibitor de fusiune) administrat subcutanat determină eritem, indurație, noduli şi chişti la locul injecției.

Sindromul de restaurare imună (reactivare imună): constă din recrudescența bolii, cu apariția de noi manifestări interne şi cutanate la săptămâni sau luni de la inițierea HAART, produse de restaurarea imunității patogen-specifice.

Măsurile de prevenire şi combatere a infecțiilor transmise sexual

Aceste măsuri sunt deosebit de importante dată fiind seriozitatea problemei. Multe dintre aceste boli produc complicații grave, fiind necesare un diagnostic şi tratament cât mai precoce, împiedicându-se astfel şi răspândirea în populație.

Informarea şi educația sexuală şi antiveneriană a populației prin programe speciale ocupă un rol important în prevenirea răspândirii infecțiilor transmise sexual. Ea trebuie să se desfăşoare diferențiat, pe grupe de populație, urmărindu-se informarea asupra modalităților de transmitere şi manifestărilor de debut, necesității prezentării cât mai precoce la medic, cunoaşterii măsurilor de profilaxie individuală, pericolului autotratării etc.

Este necesar să se discute cu persoanele cu risc de îmbolnăvire necesitatea limitării numărului partenerilor sexuali şi a selecției acestora, folosirea prezervativului şi a unor mijloace de igienă personală, prezentarea la medic de la primele semne de îmbolnăvire ş.a.

În cazul persoanelor îmbolnăvite măsurile convenționale urmăresc convingerea acestora asupra necesității respectării tratamentului, a declarării sursei de infecție presupuse şi a tuturor contacților din perioada de contagiozitate a bolii, a evitării contactelor sexuale până la vindecare.

Supravegherea epidemiologică a populației este de asemenea utilă în prevenirea şi combaterea ITS. În acest scop se efectuează examene clinice şi serologice cu ocazia angajării, prenupțial, la gravide, cu ocazia absolvirii liceului şi admiterii în învățământul postliceal şi superior, în cazul donațiilor de sânge, cu ocazia controlului medical periodic al unor categorii de persoane cu risc de îmbolnăvire, cu ocazia internării în unități sanitare de orice profil etc.

Măsurile de combatere a ITS privesc izolarea (dacă este necesar) şi tratamentul corect al bolnavilor, informarea epidemiologică, ancheta epidemiologică cu depistarea sursei de îmbolnăvire şi a contacților, supravegherea şi tratamentul contacților etc.

În cazul **hepatitelor virale A, B**, în afara măsurilor obişnuite de prevenire a transmiterii sexuale, imunizarea activă prin vaccinuri este o realitate, fiind infecții transmise sexual ce beneficiază de acest mijloc preventiv.

În sindromul de imunodeficiență câştigată, variabilitatea antigenică a virusului reduce posibilitățile de preparare a unui vaccin eficient.

Bibliografie:

1. **Aberer W.**, *Emollients: the basic for success*, *Atopic dermatitis: Current approaches and future treatment options*, Symposium, EADV Congress, Vienna, 2007; Dermatology News, issue 9, October 2007, Blackwell
2. **Ahlawat D., Kavi Nagar, Ghaziabad U. P.**, *Keratosis pilaris*, Indian pediatr., 2002; 39 (12): 1165-6
3. **Ahmed A.R.**: *Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment*, J Am Acad Dermatol 2001; 45, 5: 679-690
4. **Allegra C.,** *Patients with chronic venous disease-related symptoms without signs: prevalence and hypotheses*, Medicographia, Vol 28, No. 2, 2006, 123-127
5. **Andercou A.I., Andercou A.A.**, *Flebolimfologie practică*, Editura Imprimeriei de Vest, Oradea 2006
6. **Antonovych T.**: *Pathology of Systemic Lupus erythematosus*, American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., 1995
7. **Arbiser J.L., Moschella S.L.**: *Clofazimine: A rewiew of its medical uses and mechanisms of action*, J Am Acad Dermatol 1995; 32: 241-7
8. **Aubin F., Barbaud Annick, Carsuzaa F., Dupin N., D'Incan M., Lacour J-P., Meunier L., Richard Marie-Aleth**: *Dermatologie*, Masson, Paris, 2005
9. **Baran R.**, **Kaoukhov A.:** *Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy*, JEADV, 2005, 19, 21-29
10. **Bergfeld Wilma F., Odom Richard B. şi colab.**: *New Perspective on Acne* – Supplement to J Am Acad of Dematol 1995; vol. 32, number 5, part 3
11. **Bolognia J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P.**, *Dermatology e-dition, Text with Continually Updated Online Reference*, Ed. Elsevier, 2008
12. **Bonnetblanc JM.,** *Balanite de Zoon*, Ann Dermatol Venereol 2002; 129: 1323-5
13. **Bonnetblanc JM**., *Balanite pseudo-épithéliomateuse, kératosique et micacée*, Ann Dermatol Venereol 2003; 130: 485-6
14. **Bonnetblanc JM.,** *Dermatites de contact*, Ann Dermatol Venereol 2004;131: 87-8
15. **Bonnetblanc JM.**, *Lichen scléreux*, Ann Dermatol Venereol 2004; 131: 221-3
16. **Bornhövd E., Burgdorf W.H.C., Wollenberg A.**: *Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases*, J Am Acad Dermatol 2001; 45, 5: 736-43
17. **Bouscarat F., Mahé E., Descamps V.**: *Condylomes externes*, Ann Dermatol Venerol 2002; 129, 8/9: 1013-22

18. **Bouyssou-Gauthier ML, Boulinguez S, Dumas JP, Bedane C, Bonnetblanc JM.**, *Lichen scléreux génital masculin: etude de suivi*, Ann Dermatol Venereol 1999; 126: 804-7
19. **Bowke J., Coulson L., English J.**: *Guidelines for care of contact dermatitis*, Br J Dermatol 2001:145:877-885
20. **Brănişteanu D.E.,** *Acneea vulgară*, Ed. Junimea, 2003
21. **Bucur Gh.**, *Flebologie practică, medicală şi dermatologică*, Vol I-III, Editura Infomedica, Bucureşti 2003
22. **Buechner SA.,** *Common skin disorders of the penis*, BJU Int 2002; 90: 498-506
23. **Buiuc D.**: *Microbiologie medicală. Ghid pentru studiul şi practica medicinei*, Ediția a VI-a, Editura "Gr. T. Popa", Iaşi, 2003
24. **Buntin D.M., Rosen T., Lesher J.L.Jr., Plotnick H., Brademas M.E., Berger T.G.**: *Sexually transmitted diseases: Bacterial infections*, J Am Acad Dematol 1991; 25: 287-99
25. **Busso M., Berman B.**: *Antivirals in dermatology*, J Am Acad Dermatol 1995; 32: 1031-1040
26. **Bystryn J-C.**: *How should pemphigus be treated?*, JEADV 2002; 16, 6: 562-563
27. **Callen J.P., Wortmann R.L.**, *Dermatomyositis*, Clinics in Dermatology, 2006,24:363-373
28. **Callen J.P.**: *Collagen vascular disease*, Med Clin North Am 1998; 82: 1217-1237
29. **Callen J.P.**: *Cutaneous lupus erythematosus: A personal approach to management*, Australian J. Dermatol., 2006;47:13-27
30. **Carette S., Lacourciere Y., Lavoie S., Hallé P.**: *Radionuclide Esophagial Transit in Progressive Systemic Sclerosis*, J. Rheumatol. 1985 ;12 :478-481
31. **Castanet J., Lacour J.-P., Ortonne J.-P.**: *Formes cliniques atypiques des pemphigoides bulleuses*, Ann Dermatol Venerol 1990; 117: 73-82
32. **Cazaubon M.,** *Validated quality-of-life scales for measuring treatment response in chronic venous disease*, Medicographia, Vol 28, No. 2, 2006, 141-145
33. **Chaine B, Janier M.**, *Dermatoses genitales masculines*. EMC (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-834-A-10, 2005
34. **Cherin P., Chosidow O., Herson S.,** *Polymyosites et dermatomyosites. Actualités.* Ann. Dermatol. Venereol. 1995,122:447-454
35. **Chew A.L., Bennett A., Smith C.H., Barker J., Kirkham B.**, *Successful treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with adalimumab*, Brit. J. Dermatol. 2004;151:492-496
36. **Chuh A., Lee A., Wong W., Ooi C., Zawar V.**: *Diagnosis of Pediculosis pubis: a novel application of digital epiluminescence dermatoscopy*, JEADV 2007;21:837-838
37. **Clark S.M., Lanigan S.W., Marks R.,** *Laser Treatment of Erythema and Telangiectasia Associated with Rosacea*, Lasers Med Sci 2002;17:26-33
38. **Claudy A.**: *Pathogenesis of leukocytoclastic vasculitis*, Eur. J. Dermatol. 1998 ;8 :75-79
39. **Coleman M.D.**: *Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance*, Brit. J. Dermatol. 1993; 129: 507-513

40. **Cooper K.**: *Biologic Targets in Psoriatic Skin Disorders* – 20th World Congress of Dermatol., Paris, 2002
41. **Cooper K.D.**: *Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy*; J Invest Dermatol 1994; 102,1: 128-137
42. **Cooper M.**, *Diseases of epidermis – pityriasis rosea, lichen planus, keratosis pilaris*, Dermatol. Nurs., 2005; 17(6): 457-8
43. **Crosby D.L., Diaz L.A.**, *Autoimmune Diseases of the Skin*, Immunol. Allergy Clin. North America, 1993,13,2:395-419
44. **Dahl M.V.**: *Imiquimod: A cytokine inducer*; J Am Acad Dermatol 2002; 47: S205-8
45. **Daneshpazhooh M., Chams-Davatchi C., Khamesipour A., Mansoori P., Taheri A., Firooz A., Mortazavi H., Esmaili N., Dowlati Y.**, *Desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunosorbent assay in Iranian patients with pemphigus vulgaris: correlation with phenotype, severity and disease activity*, JEADV 2007,21,1319-1324
46. **Degreef H., De Doncker P.,** *Fighting fungal infections around the globe*, Wells Medical Holdings Ltd 2000
47. **Démarchez M., Dallanegra A., Czernielewski J.**, *Le système immunitaire de l'épiderm*, Ann Dermatol Venerol 1991; 118: 151-161
48. **Deng Y., Li H., Chen X.**, *Palmoplantar pityriasis rosea: two cases reports*, JEADV (2007);21,3:406-407
49. **Diaconu J.D., Coman Oana Andreia, Benea V**., *Tratat de terapeutică dermato-venerologică*, Ed. Viaţa Medicală Românească, Buc., 2002
50. **Dissemond J., Schröter S., Franckson, Herbig S., Goos M.**, *Pimecrolimus in an adhesive ointment as a new treatment option for oral lichen planus*, Brit. J. Dermatol.,2004;150:782-784
51. **Diven D.G.**, *An overview of poxviruses*, J Am Acad Dermatol 2001; 44, 1: 1-14
52. **Doutre M.-S.**, *Ciclosporine*, Ann Dermatol Venerol 2002; 129: 392-404
53. **Du Vivier A.**: *Atlas of Clinical Dermatology*, Churchill Livingstone, 2002
54. **Dubertret L.**, *Cancers cutanés*; Flammarion Méd. Sciences, Paris, 1992
55. **Dubertret L., Aractingi S., Bachelez H., Bodemer C., Chosidow O., Cribier B., Joly P.**, *Thérapeutique dermatologique*, Flammarion Médecine-Science, 2001
56. **Dunn Cl., James W.D.**, *The role of magnetic resonance imaging in the diagnostic evaluation of dermatomyositis*, Arch Dermatol 1993; 129: 1104-1106
57. **Durakovic C., Ray S., Holick M.F.**, *Topical paricalcitol (19-nor-1α, 25 dihydroxyvitamin D2) is a novel, safe and effective treatment for plaque psoriasis: a pilot study*, Brit. J. Dermatol., 151:190-195
58. **Edwards L, Trimble MP.**, *Melanomas of the vulva and vagina*, Oncology 1996;10: 1017-1024.
59. **Edwards S.,** *Balanitis and balanoposthitis: a review*, Genitourin Med 1996; 72: 155-9
60. **Effendy I.**, **Lecha M., Fenilhade de Chauvin M., Di Chiacchio N., Baran R**., *Epidemiology and clinical classification of onychomycosis*, JEADV (2005); 19 (suppl.1): 8-12
61. **Eichenfield L.F., Lucky A.W., Boguniewicz M., Langley R.G.B., Cherill R., Marshall K., Bush C., Graeber M.**, *Safety and efficacy of*

pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents; J Am Acad Dermatol 2002; 46, 4: 495-504
62. **Eichmann A.**, *Chancroid*: Curr. Probl. Dermatol., Basel, Karger, 1996; vol. 24: 20-24
63. **Eklof B., Bergan JJ, Carpentier PH, et al.**, *Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders. A consensus statement*, J Vasc Surg. 2004; 40:1248-1252
64. **Emlen W**., *Systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease*, Immunol. Allergy Clinics North America 1993; 13, 2: 291-311
65. **Ertam I**., **Yurksel Biyikli S.E., Akin Yazkan F., Aytimur D., Alper S.**, *The Frequency of nasal carriage in chronic urticaria patients*, JEADV 2007,21:777-780
66. **Esquivel-Pedraza L., Fernandez-Cuevas L., Ortiz-Pedroza G., Reyes-Gutierrez E., Orozco-Topete R.**, *Treatment of oral lichen planus with topical pimecrolimus 1% cream*, Brit. J. Dermatol., 2004;150:771-773
67. **Evans E.G.V.**, *Drug synergies and the potential for combination therapy in onychomycosis*, Brit. J. Dermatol. 2003;149 (suppl. 65):11-13
68. **Faergemann J., Baran R.**, *Epidemiology, Clinical presentation and diagnosis of onychomycosis*, Brit. J. Dermatol. 2003;149 (suppl. 65):1-4
69. **Feier** V., *Dermato-venerologie*, Ed. Amarcord, Timişoara, 1998
70. **Feuilhade de Chauvin M**., *First International Meeting of the Taskforce on Onychomycosis Education. New diagnostic techniques*, JEADV (2005); 19 (suppl. 1): 20-24
71. **Fiorentini C., Bardazzi F., Bianchi T., Patrizi A.,** *Keratosis pilaris in a girl with monosomy 18p*, J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol., 1999; 12 (suppl 2): S221
72. **Fiorentino D.F.**, *Cutaneous vasculitis*, J Am Acad Dermatol 2003;48:311-340
73. **Fitzpatrick J.E., Aeling J.L.**, *Dermatology Secrets in color*, 2nd edition – Hanley & Belfus Inc., Philadelphia, 2001
74. **Fitzpatrick J.E., Morelli J.G.,** *Dermatology secrets in color*, Third Edition, Mosby Elsevier, 2007
75. **Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wolff K., Freedberg I.M., Austen K.F.**, *Dermatology in General Medicine*, 4th Ed., McGraw-Hill, Inc. 1993
76. **Forsea D.**, Popescu R., Popescu C.M., Compendiu de Dermatologie ;I Venerologie, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1998
77. **Gawkrodger D.J.**, *Dermatology. An illustrated colour text*, Churchill Levingstone, 2000
78. **Gelmetti C.**, *Emerging Treatments: What's new on the horizon?*, Symposium, EADV Congress, Vienna, 2007
79. **Gerbig A. W.**, *Treating keratosis pilaris*, J. Am. Acad. Dermatol., 2002 sept; 47 (3): 457
80. **Gilliam J.N., Sontheimer R.D.**, *Clinically and Immunologically Defined Subsets of Lupus Erythematosus* – in Progress in Diseases of the Skin, vol 2, Edited by R. Fleschmajer, Grune & Straton, New York, 1984
81. **Gilliland B.C.**, *Vasculitis*, Immunol. Allergy Clin. North America, 1993;13,2:335-357
82. **Gomez-Puerta J.A., Burlingame R.W., Cervera R.**, *Anti-chromatin (anti-nucleosome) antibodies*, Lupus, 2006,15:408-411

83. **Gottlieb A.B.**, *Anti-TNFα Therapy in Psoriasis: Long-term Trial Experience* – 20th World Congress of Dermatol., Paris, 2002
84. **Grattan C.E.H., Sabroe R.A., Greaves M.W.**, *Chronic urticaria*, J Am Acad Dermatol 2002; 46, 5: 645-657
85. **Grosshans E.**, *Drug-induced urticaria*, Rev. Prat. 2000;50(12):1305-9
86. **Grundmann-Kollmann M., Podda M., Ochsendorf F., Boehncke W.-H., Kaufmann R., Zollner T.M.**, *Mycophenolate Mofetil is effective in the treatment of Atopic Dermatitis*, Arch Dermatol 2001; 137, 7: 870-873
87. **Guldbakke K.K., Khachemoune A.**, *Classification and Treatment of Urticaria: A Brief Review*, Dermatol. Nurs., 2005;17,5:361-364
88. **Gupta A.K., Adamiak A., Chow M.**, *Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses*, JEADV 2002; 16, 2: 100-114
89. **Gupta A.K., Bluhm R., Summerbell R.**, *Pityriasis versicolor*, JEADV 2002; 16, 1: 19-33
90. **Hall R.P.III**, *Dermatitis Herpetiformis and the Mucosal Immune Response*, J Autoimmun 1991; 4: 47-58
91. **Hanifin J.M., Cooper K.D., Ho V.C., Kang S., Krafchik B.R., Margolis D.J., Dchachner L.A., Sidbury R., Whitmore S.E., Sieck C.K., Van Vorhees A.S.**, *Guidelines of care for atopic dermatitis*, J. Am. Acad. Dermatol. 2004;50:391-464
92. **Harman K.E., Albert S., Black M.M.**, *Guidelines for the management of pemphigus vulgaris*, Brit. J. Dermatol., 2003;149:926-937
93. **Hautier A., Krahn M., Magalon G., Robaglia-Schlupp A., Can P**., *Les cellules souches cutaneés*, Ann Dermatol Venerol, 2003 ; 130 :1072-9
94. **Hay R**., *Report of the First International Meeting of the Taskforce on Onychomycosis Education. Literature review*, JEADV (2005); 19 (suppl. 1): 1-7
95. **Hay R.J.,** *Diagnosis and Management of Tinea Capitis*, Mosby-Wolfe Medical Communications London, 1999
96. **Hay R.J.,** *Fungi and skin disease*, Mosby-Wolfe Medical Communications, 1995
97. **Herrmann G., Engert A., Hunzelmann N.**, *Treatment of pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab)*, Brit. J. Dermatol. 2003, 148,602-603
98. **High W.A., Costner M.I.**, *Persistent scarring, atrophy and dyspigmentation in a preteen girl with neonatal lupus erythematosus*, J. Am. Acad. Dermatol. 2003;48;4:626-628
99. **Hoffman C., Rockstroth J.K., Kamps B.S.**, *HIV medicine 2007. www.HIVMedicine.com*, 15thEdition, Flying Publisher, 2007
100. **Huffstutter J.E., Le Roy E.C.**, *Scleroderma as a Fibrotic Disorder – Immunology of Rheumatic Diseases*, Plenum Publishing Corporation; 1985: 397-423
101. **Hunter J.A.A., Savin J.A., Dahl M.V.**, *Clinical Dermatology*, Blackwell Science, 1995
102. **Hymes S.R., Jordon R.E.**, *Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus* – Medical Clinics of the North America 1989; vol. 73, no. 5: 1055-1071
103. **Jablonska S., Blaszczyk M.**, *New treatments in scleroderma: dermatologic perspective*, JEADV 2002; 16: 433-435

104. **Jackson J. B., Touma S. C., Norton A. P.**, *Keratosis pilaris in pregnancy: an unrecognized dermatosis of pregnancy*, W. V. Med. J., 2004 jan-feb.; 100(1): 26-8
105. **Jiao D.**, Bystryn J.-C., Sensitivity of indirect immunofluorescence, substrate specificity, and immunoblotting in the diagnosis of pemphigus, J. Am., Acad. Dermatol., 1997;37:211-216
106. **Jifcu M.,** *Boli cu specific femimin*, Dermatoze cu impact genital, Editura Teora, 2000, 55-106.
107. **Jullien D.**, *Intravenous immunoglobulin use in dermatology*; Eur J Dermatol 1997; 7: 471-473
108. **Jullien D.**, *Traitements du psoriasis: du nouveau*, Ann Dermatol Venerol 2002; 129, 12: 1349-52
109. **Kahaleh B.**, *Progress in research into systemic sclerosis*, Lancet 2004 ;364,9434 :561-562
110. **Kanekura T., Yoshii N., Terasaki K., Miyoshi H., Kanzaki T.**, *Efficacy of topical tacrolimus for treating the malar rash of systemic lupus erythematosus*, Brit. J. Dermatol., 2003;148:353-356
111. **Kanerva L., Alanko K.** , *Stomatitis and perioral dermatitis caused by epoxy diacrylates in dental composite resins*, J Am Acad Dermatol 998 :38 :116-120
112. **Kavanagh GM, Burton PA, Kennedy CT**, *Vulvitis chronica plasmacellularis (Zoon's vulvitis)*, Br J Dermatol 1993; 129: 92-93.
113. **Kimyai-Asadi A., Kotcher L.B., Jih M.H.**, *The molecular basis of hereditary palmoplantar keratodermas*, J Am Acad Dermatol 2002; 47, 3: 327-43
114. **Kormeili T., Lowe N.J., Yamanouchi P.S.,** *Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies*; US experiences, Brit. J. Dermatol., 2004;151:3-15
115. **Krueger J.G.**, The *immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents*, J Am Acad Dermatol 2002; 46, 1: 1-23
116. **Lacroix C., De Kerviler E., Morel P., Derouin F., Feuilhade M., Chauvin D.E.**, *Madurella mycetomatis mycetoma treated successfully with oral voriconazole*, Brit. J. Dermatol., 2005,152, 1067-1068
117. **Lamba S., Lebwohl M.,** *Combination therapy with vitamin D analogues*, Brit J Dermatol 2001; 144, suppl. 58: 27-32
118. **Launois R.**, *A quality-of life tool kit in venous disorders*, Medicographia. 2004; 26:152-157
119. **Lebrun-Vignes B.**, *Valaciclovir*, Ann Dermatol Venerol 2002; 129, 5: 708-715
120. **Lebwohl M., Ali S.,** *Treatment of psoriasis. Part1. Topical therapy and phototherapy*, J Am Acad Dermatol 2001; 45: 487-498
121. **Lebwohl M., Ali S.**, *Treatment of psoriasis. Part2. Systemic therapies*, J Am Acad Dermatol 2001; 45, 5: 649-61
122. **Lebwohl M., Drake L., Menter A., Koo J., Gottlieb A.B., Zanolli M., Young M.**, *Consensus conference: Acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis*, J Am Acad Dermatol 2001; 45, 4: 544-53
123. **Lebwohl M.**, *Psoriasis*, 2003;361:1197-1204
124. **Lecha M., Effendy I., Feuilhade de Chauvin M., Di Chiacchio N., Baran R.**, *First International Meeting of the Takforce on Onychomycosis*

Education. Treatment options – development of consensus guidelines, JEADV (2005); 19 (suppl. 1), 25-33
125. **Lee P.A., Freeman S.**, *Photosensitivity: The 9-year experience at a Sydney contact dermatitis clinic*, Australian J Dermatol, 2002:43:289-292
126. **Lever W.**F., Schaumburg-Lever Gundula: *Histopatoloy of the skin*, J.B. Lippincott Co, 1990
127. **Lewis FM, Harrington Cl.**, *Squamous cell carcinoma arising in vulval lichen planus*, Br J Dermatol 1994; 131: 703-705.
128. **Lilie H.M., Wassilew S.W.**, *The Role of Antivirals in the Management of Neuropathic Pain in the Older Patient with Herpes Zoster*, Drugs Aging (2003); 20, 8:561-570
129. **Litvin D.A., Cohen Ph.L., Winfield J.B.**, *Characterization of warm-reactive IgG anti-lymphocyte antibodies in systemic lupus erythematosus. Relative specificity for mitogen-activated T cell and their soluble products*, J. Immunol. 1983;130,1:181-186
130. **Long C.C., Mills C.M., Finlay A.Y.**, *A practical guide to topical therapy in children*, Brit. J. Dermatol. 1998;138:293-296
131. **Lookingbill D.P., Marks J.G.**, *Principles of Dermatology*, 1993, 2nd Ed, W.B. Saunders Co
132. **Mahé E., Descamps V.**, *Anti-TNF alpha en dermatologie*, Ann Dermatol Venerol 2002; 129: 1374-9
133. **Maier N.**, *Patologie cutanată*, volumul I, II, III, Casa Cărţii de Ştiinţă, 1998, Cluj Napoca
134. **Mallon E, Hawkins D, Dinneen M, Francis N, Fearfield L, Newson R, et al.**, *Circumcision and genital dermatoses*, Arch Dermatol 2000; 136: 350-4.
135. **Marks R.**, *Long-term studies of tacalcitol in the treatment of psoriasis*, J Dermatol Treat 1998; 9, suppl. 3: S19-S23
136. **McWhinnie D, Ray. Chaudari S.,** *Duplex scanning of varicose veins. Who needs it?*, Venous Disease. 2001;1-2:1-5
137. **Meehan R., Spencer R.**, *Systemic Sclerosis*, Immunology and Allergy Clinics of North America 1993; 13, 2: 313-334
138. **Micali G, Innocenzi D, Nasca MR, Musumeci ML, Ferra F, Greco M.**, *Squamous cell carcinoma of the penis*, J Am Acad Dermatol 1996; 35: 432-51
139. **Mitchell Sams W.Jr., Lynch P.J., Churchill Livingstone N.Y.**, *Principles and Practice of Dermatology* – 2nd Edition, 1996
140. **Moneret-Vautrin D.A.**, *Food antigens and additives*, J. Allergy Clin. Immunol., 1980;78,5:1039-1046
141. **Morand J.J., Koeppel M.C., Soyag J.**, *Guide illustré de diagnostic en Dermatologie et vénéréologie*, Elipses, 1996; vol. II: 201-273
142. **Moyol-Barracco M,** *Lichen scleros vulvar*, Ann Dermatol Venereol, 1997 124: 479-489
143. **Mrowietz U.**, *Macrolide immunosuppressants*, Eur J Dermatol 1999; 9: 346-51
144. **Nakagawa S., Bos J.D.**: *Role of Langerhans cells in the skin. Whar's new?*, JEADV 2001; 15, 5: 399-401
145. **Nettis E., Marcandrea M., Maggio G.D., Ferrannini A., Tursi A.**, *Retrospective analysis of drug-induced urticaria and angioedema: a*

survey of 2287 patients, Immunopharmacol.-Immunotoxicol. 2001;23(4):585-595
146. **Nghiem P., Pearson G., Langley R.G.**, *Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis*, J Am Acad Dermatol 2002; 46, 2: 228-241
147. **Nicolaides AN.,** *Investigation on chronic venous insufficiency: a consensus statement*, Circulation. 2000, 102: e126-e163.
148. **Nikolskaia O.V., Nousari C.H., Anhalt G.J.**, *Paraneoplastic pemphigus in association with Castleman's disease*, Br. J. Dermatol. 2003;149:6:1143-51
149. **Nousari H.**C**., Kimyai-Asadi A., Ketabchi N., Diaz L.A., Anhalt G.J.**, *Severe nonendemic pemphigus foliaceus presenting in the postpartum period*, J. Am. Acad. Dermatol. 1999;40,5:845-846
150. **Nybaek H., Jemec G.B.E.,** *Photodynamic Therapy in the Treatment of Rosacea*, Dermatology 2005;211:135-138
151. **Obsen E.A.**, *The pharmacology of methotrexate*: J Am Acad Dermatol 1991; 25: 306-18
152. **Odom R.B., James W.D., Berger T.G.**, *Andrew's Disease of the skin: Clinical dermatology*, 9th ed., W.B. Saunders Co, 2000
153. **Olafson J.H., Sigurgirsson B., Baran R.**, *Combination therapy for onychomycosis*, Brit. J. Dermatol., 2003;149 (suppl. 65):15-18
154. **Orkin M., Mainbach H.M., Dahl M.V.**, *Dermatology, a Lange medical book*, Prentice Hall International, 1991
155. **Orlandini V, Avril MF.,** *Mélanomes de la verge*, Ann Dermatol Venereol 2004; 131: 609-10
156. **Orlandini V, Kolb F, Spatz A, Court B, Ortoli JC, Sabourin C, et al.**, *Mélanomes du pénis: 6 cas*, Ann Dermatol Venereol 2004; 131: 541-4
157. **Ormerod A.D., Mrowietz U.**, *Fumaric acid esters, their place in the treatment of psoriasis*, Brit. J. Dermatol., 2004;150:630-632
158. **Parlowscki T., *Welzel J., Amagai M., Zilikens D., Wygold T.*,** *Neonatal pemphigus vulgaris: IgG4 autoantibodies to desmoglein 3 induce skin blisters in newborns,* J. Am. Acad. Dermatol., 2003;48,4:623-25
159. **Petrescu Z., Petrescu G., Brănişteanu D.E., Stătescu L., Stătescu C.,** *Dermatology and sexually transmitted diseases*, Ed. Junimea, Iaşi, 2003
160. **Petrescu Z., Stătescu L., Petrescu G., Vâţă D.**, *Dermatita de contact alergică: aspecte clinice şi terapeutice*, DermatoVenerol. (Buc.), 2006, 51:51-57
161. **Poskitt L., Wilkinson J. D.**, *Natural history of keratosis pilaris*, Br. J. Dermatol., 1994 jun; 130(6): 711-3
162. **Powell A.F.C.,** *Rosacea*, N Engl J Med 2005;352:793-803
163. **Quin T.C.**, *Recent advances in diagnosis of sexually transmitted diseases*: Sex Transm Dis 1994; vol. 21, n^{0}2, supplement, S19-S27
164. **Reduta T., Laudanska H.**, *Contact hypersensitivity to topical corticosteroids – frequency of positive reactions in patchtested patients with allergic contact dermatitis*, Contact Dermatitis 2005:52:109-110
165. **Renaud-Vilmer C, Dehen L, de Belilovsky C, Cavelier-Balloy B.**, *Pathologie vulvaire*, Encycl Med Chir, Elsevier SAS, Paris, Dermatologie, 98-836-A-10, 2001, 14p

166. **Rietschel R.L.**, *Comparison of allergic and irritant contact dermatitis*, Immunol. Allergy Clinics North America 1997; 17, 3: 359-364
167. **Roberts D.T., Taylor W.D., Boyle J.**, *Guidelines for treatment of onychomycosis*, 2003; 148: 402-410
168. **Robinson N.D., Hashimoto T., Amagai M., Chan L.S.**, *The new pemphigus variants*, J. Am. Acad. Dermatol.; 1999;40:649-71
169. **Rona M. Mackie**, *Clinical Dermatology*, 4th Edition, 1997, Oxford University Press
170. **Rook A.J., Wilkinson D.S., Ebling F.J.G.**, *Textbook of Dermatology*, 5th edition, Edited by Champion R.H., Burton J.L., Ebling F.J.G., Blackwell Sci. Publ., 1992
171. **Rutgeerts P.**, *Mounting Evidence of Safety with Anti-TNFα Therapy* – 20th World Congress of Dermatol., Paris, 2002
172. **Rycroft R.I.G., Menne T., Frosch P.J.**, *Textbook of contact dermatitis*, Springer-Verlag, 1995
173. **Samlaska C.P., Winfield E.A.**, *Pentoxifyllin*, J Am Acad Dermatol 1994; 30: 603-21
174. **Sanclemente G., Gill D.K.**, *Human papillomavirus molecular biology and pathogenesis*, JEADV 2002; 16: 231-240
175. **Sarlpalli Y.V., Gadzia J.E., Belsito D.V.**, *Tacrolimus ointment 0.1% in the treatment of nickel-induced allergic contact dermatitis*, J Am Acad Dermatol 2003:49:477-482
176. **Saunder D.N.**, *Mechanism of action and emerging role of immune response modifier therapy in dermatologic conditions*, J. Cutan. Med. Surg. 2005;8,supp.3:3-12
177. **Schmitt J., Wozel G., Pfeiffer C.**, *Leflunomide as a novel treatment option in severe atopic dermatitis*, Brit. J. Dermatol. 2004;150:1182-1185
178. **Schubner H., Le Bar W.**, *Chlamydia trachomatis infections in women*: Sex. Transm. Dis. Advances in Diagnosis and Treatment, Curr. Probl. Dermatol., Karger, Basel, 1996; vol. 24, 25-33
179. **Schwartz RA, Janniger CK.,** *Bowenoid papulosis*, J Am Acad Dermatol 1991; 24: 261-4
180. **Schwartz RA.**, *Verrucous carcinoma of the skin and mucosa*, J Am Acad Dermatol 1995; 32:1-21
181. **Sharp G.C., Alspaugh M.A.**, *Autoantibodies to Nonhistone Nuclear Antigens. Their Immunobiology and Clinical Relevance*, Immunology of Rheumatic Diseases, Plenum Publishing Corporation, 1985
182. **Sherman RN, Fung HK, Flynn KJ.,** *Verrucous carcinoma (Buschke-Löwenstein tumor)*, Int J Dermatol 1991; 30: 730-3
183. **Sinițchi Georgeta,** *Actualități în patologia alergologică*, Iaşi, Ed. Dosoftei, 1995
184. **Smack D.P., Korge B.P., James W.D.,** *Keratin and keratinization*, J Am Acad. Dermatol 1994; 30: 85-102
185. **Smith B.L., Koestenblatt E.K., Weinberg J.M**.: *Areolar and periareolar pityriasis versicolor*, JEADV, 2004, 18, 740-41
186. **Smith C.H., Anstey A.V., Barker J.N.W.N., Burden A.D., Chalmers R.J.G., Chandler D., Finlay A.Y., Griffitths C.E.M., Jackson K., McHugh N.J., McKenna K.E., Reynolds N.Y., Ormerod A.D.**, *British*

Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005, Brit. J. Dermatol. 2005, 153:486-497
187. **Stătescu Laura, Petrescu Zenaida, Stătescu Cristian**, *Aspecte privind etiologia dermatitei de contact*, DermatoVenerol. (Buc.), 2006:51:59-66
188. **Sterry W., Paus R**., *Checklists in médecine*, Dermatologie, 3e edition, Editions Maloine, Paris, 2002
189. **Strand A., Barton S., Alomar A., Kohl P., Kroon S., Moyal-Barracco M., Munday P., Paavonen J., Volpi A.**, *Current treatments and perceptions of genital herpes: a European-wide view*, JEADV 2002; 16, 6: 564-572
190. **Suhonen E.R., Dowber PRR, Ellis D.H**., *Fungal infections of the skin, hair and nails*, Martin Dunitz London, 1999
191. **Takehara K., Soto S.**, *Localized scleroderma is an autoimmune disorder*, Rheumatol. 2005;44:274-279
192. **Takeuchi Y., Ishikawa O., Lying Z., Miyachi Y.**, *The prevalence of anti-cytoplasmic antibodies in connective tissue diseases*, Eur. J. Dermatol., 1997;7:161-163
193. **Tan B.B., Lear J.T., Gawkrodger D.J., English J.S.C.**, *Azathioprine in dermatology: a survey of current practice in the U.K.*; Brit J Dermatol 1997; 136: 351-355
194. **Tanzi E.L., Weinberg J.M.,** *The ocular manifestation of rosacea*, Cutis Chatham 2001;68:112-114
195. **Tauber U.**, *Dermatocoerticosteroids: structure, activity, pharmacokinetics*, Eur. J. Dermatol., 1994;4:419-29
196. **Thai K. E., Sinclair R. D.**, *Keratosis pilaris and heredutary koilonychia without moniletrix*, J. Am. Acad. Dermatol., 2001 oct.; 45(4): 627-9.
197. **Thestrup-Pedersen K.**, *Treatment principles of atopic dermatitis*, JEADV 2002; 16, 1: 1-8
198. **Thoma W., Krämer H-J., Maysert P**.: *Pityriasis versicolor alba*, JEADV, 2005, 19, 147-152
199. **Thomas D.L., Quinn T.C.**, *Serologic testing for sexually transmitted diseases*: Inf. Dis. Clin. North America 1993; vol.7, nr. 4: 793-824
200. **Ţolea I., Voiculescu C.**, *Noţiuni de imunodermatologie*, Ed. Scrisul Românesc, Craiova, 1997
201. **Tosti A., Hay R., Arenas-Guzman R**., *Patients at risk of onychomycosis – risk factor identification and active prevention*, JEADV (2005); 19 (suppl. 1): 13-16
202. **Tyring S.K.**, *Natural History of Varicella Zoster Virus*, Seminars in Dermatol. 1992;11,3: 211-217
203. **Tyring S.K.**, *Natural history of Varicella Zoster virus*; Seminars in Dermatol. 1992; 3: 211-217
204. **Vaillant L.**, *Le Pemphigus maladie auto-immune, mécanismes d'expression*, Ann. Dermatol. Venereol., 1991;118:443-446
205. **Van de Kerkhof P.C.M.**, *An update on vitamin D_3 analogues in the treatment of psoriasis*, Skin Pharmacol Appl Skin Physiol, 1998; 11: 2-10
206. **Van de Kerkhof P.C.M.**, *In vivo effects of vitamin D_3 analogues*; J Dermatol Treat 1998; 9, suppl. 3: S25-S29

207. **Veraldi S., Mancuso R., Rizitelli G. et al.,** *Henoch-Schönlein syndrome associated with human parvovirus B19 primary infection*, Eur J Dermatol 1999;9:232-233
208. **Vilmer C, Cavelier-Balloy B.**, *Lichen plan erosif genital*, Ann Dermatol Venereol 1996; 123: 405-413
209. **Ward H.A., Russo G.G., Shrum J.**, *Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy*; J Am Acad Dermatol 2002; 46, 2: 284-93
210. **Weston W.L., Lane A.T., Morelli J.G.**, *Color Textbook of Pediatric Dermatology*, Mosby, 2002, third edition
211. **Williams J.R., Kupper T.S.**, *Immunity at the surface: homeostatic mechanisms of the skin immune system*, Life Science, 1996; vol. 59, n°18, 1485-1507
212. **Willkin J., Dahl M., Detmar M., Drake L., Liang M.H., Odom R., Powell F.**, *Standard grading system for rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea*, J Am Acad Dermatol 2004;50:907-12
213. **Winters M.**, *Initial Evaluation and Management of Patients Presenting with Acute Urticaria or Angioedema*, American Academy of Emergency Medicine, 2006
214. **Wojnarowska F., Kirtschig G., Highet A.S., Venning V.A., Khumalo N.P.**, *Guidelines for the management of bullous pemphigoid*, Brit. J. Dermatol. 2002;147:214-221
215. **Wolff K., Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrest B.A., Paller A.S., Leffell D.J.,** *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, Seventh Edition, Ed. McGrawHill, 2008
216. **Workowski K.A., Berman S.M.,** *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006*
217. **Yamada A., Shaw M., Winfield J.B**., *Surface antigen specificity of cold-reactive IgM antilymphocyte antibodies in systemic lupus erythematosus*, Arthr. Rheum., 1985;28,1:44-51
218. **Zambuno G., Girolomoni G., Gianetti A.**, *La cute come organe immunitario*, EOS-J. Immunol. Immunopharmacol., VIII, 4, 1988, 262-268
219. **Zouboulis Ch., Stratakis C. E., Golnick H. P. M., Orfanos C. E.**, *Keratosis pilaris / ulerythema ophryogenes and 18p deletion: it is possible that LAMA 1 gene is involved?*, J. Med. Genet., 2001 feb.; 38: 127-128
220. **European STD Guidelines*: Internat. J. STD & AIDS, 2001; vol. 12, suppl. n°3, 1-102
221. **Clinical Effectiveness Group. National guideline for the manageemnt of balanitis. *Sex Trans Infect* 1999; 75 (suppl 1): S85-S88
222. ****Guidelines for diagnosis and therapy of the vein and lymphatic disorders*. Part II. Int Angiol. 2005; 24: 111-169

A
Abcesele multiple ale nou-născutului şi sugarului, 93
Abcesul, 48
Acanthosis nigricans, 433
Acantoliza, 39
Acantomul cu celule clare Degos, 412
Acantoza, 39
Acneea cheloidă (folliculitis cheloidalis), 92
Acneea necrotică (varioliformă), 92
Acneea vulgară, 301
Acrodermatita papuloasă infantilă, 135
Acrokeratoza paraneoplazică, 435
Acropustuloza continuă (Hallopeau), 270
Acroscleroza, 223
Actinomicetele, 54
Actinomicoza, 81
Adenomul sebaceu, 412
Afecţiuni autoimune ale ţesutului conjunctiv, 194
Afecţiuni buloase autoimune, 241
Alopecia androgeno-genetică, 333
Alopecia areata, 326
Alopeciile cicatriceale, 336
Alopeciile necicatriciale, 326
Alopeciile, 326
Angioamele, 414
Angioedemul, 137
Angiokeratomul circumscris, 415
Angiomatoza bacilară, 490
Arterita cu celule gigante (temporală), 191
Arterita Takayasu, 192
Atrofia, 39, 48
Atrofie papilară centrală, 365

B
Balanita candidozică, 382
Balanita cu anaerobi, 383
Balanita cu plasmocite Zoon, 388
Balanita pseudoepiteliomatoasă keratozică şi micacee, 391
Balanita streptococică, 383
Balanite nespecifice, 381
Balanite şi balanopostite alergice şi iritative, 384
Balanite şi balanopostite de cauză infecţioasă, 381
Balanite, 385
Balanopostita cu Trichomonas vaginalis, 383
Boala Bowen, 390
Boala Bowen, 408
Boala buloasă cronică a copilăriei, 262
Boala Duhring-Brocq, 255
Boala Fordyce, 413
Boala mână, picior, gură, 135
Boala Nicolas-Favre, 469
Boala Paget extramamară - genitală, 391
Boala Paget extramamară, 436
Boala Ritter von Rittershain (eritrodermia Ritter), 89
Botriomicomul, 93
Bula, 45

C
Candididele, 78
Candidoza bucală, 71
Candidoza cutanată congenitală, 77
Candidoza diseminată, 77
Candidoza genitală, 73
Candidoze muco-cutanate cronice, 77
Candidozele cutaneo-mucoase, 70
Carbunculul, 91
Carcinomul (epiteliomul) bazocelular, 420
Carcinomul cu celule Merkel, 431
Carcinomul scuamocelular (spinocelular), 422
Carcinosarcomul cutanat, 431
Celule Tzanck, 244
Celulita, 94
Cheilita angulară, 361
Cheilita circumscrisă termală a buzei inferioare, 360
Cheilita descuamativă, 361
Cheilita keratozică, 360
Cheilita leucoplazică tabagică, 360
Cheilita postradioterapică, 360
Cheilitele actinice, 359
Cheilitele glandulare, 362
Cheilitele, 359
Chistul dermoid, 413
Chistul epidermoid, 413
Chistul mucos, 413
Chistul trichilemal, 413
Chistul, 48
Cicatricea, 47
Citodiagnosticul Tzanck, 244
Comedonul, 48
Cornul cutanat, 419
Crusta, 47

D
Dactilita distală buloasă, 95
Dermatita atopică, 157
Dermatita de contact alergică, 148
Dermatita de contact iritativă, 147
Dermatita de contact, 147
Dermatita herpetiformă, 255

Dermatita seboreică, 294
Dermatita seboreică, 70
Dermatofibrosarcomul protuberans, 431
Dermatofitidele, 157
Dermatofitozele pielii glabre, 60
Dermatofitozele scalpului, 54
Dermatofiții, 53
Dermatoza IgA linear, 262
Dermatoze genitale feminine, 394
Dermatoze precanceroase, 405
Dezordini autoimune, 194
Dishidrozis, 174
Diskeratoza, 39
Donovanoza, 472

E
Ecthyma contagiosum (orf), 124
Ectima, 96
Eczema de buză, 363
Eczema discoidă (numulară), 173
Eczema dishidrotică, 174
Eczema marginatum Hebra, 61
Eczema microbiană, 156
Eczema, 147
Edemul acut hemoragic al copilului, 185
Epidermodisplazia veruciformă, 407
Epidermodysplasia verruciformis, 119
Epidermofiția inghinală, 61
Epidermofiția piciorului, 61
Epidermoliza buloasă dobândită, 263
Epitelioma calcificatum Malherbe, 413
Eritemul migrator necrolitic, 442
Eritemul polimorf (multiform), 176
Eritroplazia orală, 374
Eritroplazia Queyrat, 390
Erizipelul, 94
Eroziunea, 46
Erupțiile lichenoide, 289
Erythema gyratum repens, 440
Erythema induratum Bazin, 105
Escoriația, 46
Examenul fizic al tegumentului, 49
Examenul general, 51

F
Fasciita necrozantă, 96
Favusul, 57
Fenomenul Köbner, 272
Fibroamele, 414
Fibroxantomul atipic, 431
Fisura, 46
Flictenizarea dermolitică, 40
Flictenizarea epidermolitică, 40
Flictenizarea joncțională, 40
Foliculita candidozică, 76
Foliculita pitirosporică, 70
Foliculita profundă, 90
Foliculita superficială, 89
Foliculitele, 89
Fungii dimorfi, 54
Furunculul, 91

G
Gangrena Fournier, 384
Gangrena, 47
Gingivita descuamativă, 375
Glosita mediană romboidală, 365
Glosita migratorie benignă, 365
Glosita piloasă, 364
Glositele, 364
Glosodinia, 366
Goma tuberculoasă, 103
Goma, 44
Gonoreea, 459
Granuloma inghinale, 472
Granulomatoza Wegener, 188
Granulomul inghinal, 472
Granulomul piogenic, 93
Granuloza, 39
Grupa pemfigusurilor, 241

H
Herpangina, 134
Herpes circinat, 60
Herpes gestationis, 265
Herpesul simplu, 127
Herpesul zoster, 131
Hidradenita supurativă (apocrinita), 92
Hidradenoamele, 413
Hidradenoma papilliferum, 413
Hiperkeratoza, 39
Hipertrichoza lanuginoasă dobândită, 445
Histiocitomul, 414

I
Ichtioza dobândită, 434
Impetigo (contagiosa nonbulos), 95
Impetigo bulos, 87
Infecția cu virus citomegalic, 481
Infecția gonococică, 459
Infecții genitale nespecifice, 474
Infecții produse de herpes virusuri, 127
Infecții produse de poxviridae, 124
Infecții produse de virusul Coxsackie, 134
Infecții produse de virusul papilomului uman, 117
Infecții transmise sexual, 446
Intertrigo candidozic, 75

Intertrigo, 95
Istoricul, 49

K
Keloidele, 414
Keratoacantomul, 412
Keratodermii palmo-plantare, 441
Keratoza actinică, 405
Keratoza pilară, 342
Keratoze seboreice, 412
Keratozele arsenicale, 406

L
Leiomiomul, 417
Lentiginoza sau melanoza glandului, 389
Leucoplazia albă piloasă, 489
Leucoplazia orală, 372
Leucoplazia păroasă orală, 366
Levurile, 53
Leziuni melanice vulvare, 398
Leziuni tumorale benigne vulvare, 397
Leziuni vulvare caustice, 395
Leziuni vulvare post-traumatice, 395
Lichen planus verrucosus, 287
Lichen scrofulosorum, 104
Lichen simplex, 175
Lichenificare vulvară, 404
Lichenificarea, 46
Lichenul plan actinic, 289
Lichenul plan atrofic, 288
Lichenul plan bulos, 288
Lichenul plan folicular, 287
Lichenul plan hipertrofic, 287
Lichenul plan inelar, 288
Lichenul plan invers, 289
Lichenul plan liniar, 288
Lichenul plan pemfigoid, 288
Lichenul plan pigmentar, 288
Lichenul plan ulcerativ sau eroziv, 288
Lichenul plan, 286
Limba fisurată, 364
Limba geografică, 365
Limba neagră piloasă, 364
Limba netedă, 365
Limfangiomul, 415
Limfangita, 95
Limfogranuloma venereum, 469
Limfogranulomatoza inghinală subacută benignă, 469
Lipoamele, 416
Lupus vulgaris, 102
Lupusul eritematos acut cutanat, 197
Lupusul eritematos cronic cutanat, 194
Lupusul eritematos cronic subcutanat, 194
Lupusul eritematos neonatal, 210
Lupusul eritematos subacut cutanat, 197
Lupusul eritematos, 194

M
Macrocheilitele, 362
Macroglosia, 366
Macula, 41
Maladia Ducrey, 466
Manifestări cutanate ale infecţiei HIV, 487
Manifestările cutanate ale insuficienței venoase cronice, 344
Meatita cu Chlamydia trachomatis, 384
Meatita cu Neisseria gonorrhoeae, 384
Melanomul, 426
Micetomul (Picior de Madura), 82
Micoze cutanate şi mucoase, 53
Micoze profunde, 54
Micoze sistemice cu atingeri cutaneo-mucoase, 54
Microsporia, 56
Mioblastom, 417
Moluscum contagiosum, 125
Morfeea buloasă, 223
Morfeea generalizată, 223
Morfeea în picături, 222
Morfeea în placă, 221
Morfeea pansclerotică a copilului, 223
Morfeea subcutanată, 222

N
Neuroamele cutanate, 417
Neurodermatita, 175
Neurofibromatoza Recklinghausen, 407
Nevii nevocelulari (melanocitari), 406
Nevul sebaceu Jadassohn, 413
Nevul sebaceu Jaddassohn, 408
Nevul verucos epidermic, 412
Nocardioza, 83
Nodulii mulgătorilor, 124
Nodulul, 44

O
Onicomicoza candidozică, 76
Onicomicoze dermatofitice, 64
Onixisul stafilococic, 93
Osteoartropatia hipertrofică, 441
Otita externă candidozică, 76

P
Papilomatoza floridă cutanată, 436
Papilomatoza floridă orală, 120
Papilomatoza laringiană, 120
Papilomul, 119

Papula, 42
Papuloza bowenoidă, 390
Parakeratoza, 39
Paraneoplazii cutaneo-mucoase, 433
Paronichia, 76, 93
Pediculoza capului, 113
Pediculoza corpului, 113
Pediculoza pubiană, 114
Pediculozele, 112
Pemfigoidul benign al mucoaselor, 259
Pemfigoidul bulos, 250
Pemfigoidul cicatricial, 259
Pemfigoidul gestationis, 265
Pemfigus paraneoplazic, 443
Pemfigusul endemic brazilian (fogo selvagem), 242
Pemfigusul epidemic al nou-născutului, 88
Pemfigusul eritematos sau seboreic, 242
Pemfigusul foliaceu, 242
Pemfigusul herpetiform, 243
Pemfigusul IgA, 243
Pemfigusul neonatal, 243
Pemfigusul paraneoplazic, 243
Pemfigusul vegetant, 242
Pemfigusul vulgar, 241
Pilomatrixomul, 413
Pilomicozele, 54
Piodermita vegetantă, 94
Piodermite, 86
Pitiriazis rotunda, 438
Pitiriazis versicolor, 67
Pitiriazisul alb al feţei, 97
Pitiriazisul rozat, 136
Planopilaris, 287
Poikilodermia congenitală Rothmund Thompson, 408
Poliangiita microscopică, 188
Poliarterita nodoasă cutanată, 187
Poliarterita nodoasă, 186
Pompholyx, 174
Poromul ecrin, 413
Prurit vulvar, 404
Psoriazisul artropatic, 269
Psoriazisul eritodermic, 269
Psoriazisul gutat, 268
Psoriazisul inversat, 269
Psoriazisul în plăci numulare, 268
Psoriazisul la sugar şi copil, 271
Psoriazisul pustulos exantematic, 270
Psoriazisul pustulos generalizat (Von Zumbusch), 270
Psoriazisul pustulos inelar (Lapière), 270
Psoriazisul pustulos palmo-plantar (Barber), 269
Psoriazisul pustulos, 269
Psoriazisul vulgar, 268
Psoriazisul, 268
Purpura Henoch-Schönlein, 184
Pustula, 45

R
Radiodermita, 406
Reacţia lichenoidă „grefă contra gazdă”, 289
Reticulohistiocitoza multicentrică, 441
Rozaceea, 318

S
Sarcomul Kaposi, 487
Scabia, 107
Sclerodermia fronto-parietală „în lovitură de sabie”, 222
Sclerodermia liniară, 222
Sclerodermia localizată, 221
Sclerodermia sistemică difuză, 224
Sclerodermia sistemică limitată, 223
Sclerodermia sistemică, 223
Sclerodermiile, 221
Scrofuloderma, 103
Scuama, 47
Semnul Lesser-Trelat, 438
Semnul Nikolsky, 88, 242
Sfacelul, 47
Sifilisul latent, 450
Sifilisul prenatal, 451
Sifilisul primar, 447
Sifilisul secundar, 448
Sifilisul terţiar, 450
Sifilisul, 446
Sindrom Graham-Little-Piccardi-Lassueur, 287
Sindromul “tripe palms” (al palmelor false), 439
Sindromul Bazex, 435
Sindromul Behçet, 370
Sindromul carcinoid, 444
Sindromul Churg-Strauss, 189
Sindromul CREST, 224
Sindromul Gianotti-Crosti, 135
Sindromul Gorlin, 421
Sindromul Melkersson-Rosenthal, 363
Sindromul papulovezicular acrolocalizat, 135
Sindromul pielii opărite stafilococic (sindromul Lyell stafilococic), 88
Sindromul Reiter, 483
Sindromul Senear-Usher, 242
Sindromul Sjogren, 376

Sindromul Sweet, 442
Sindromul şocului toxic, 89
Sindromul Trousseau, 445
Sindromul vulvovaginal-gingival, 288
Sinusul, 48
Siringoamele, 413
Spongioza, 40
Sporotrichoza, 84
Stomatita aftoasă recurentă, 367
Streptococia scuamoasă a pielii capului, 97

Ş
Şancroidul, 466
Şancrul moale, 466
Şancrul tuberculos, 100
Şanţul scabios, 48

T
Telangiectazia, 48
Tinea capitis, 54
Tinea circinata, 60
Tinea corporis, 60
Tinea cruris, 61
Tinea flavea, 67
Tinea incognito, 61
Tinea manum, 61
Tinea pedis, 61
Tinea unguium, 64
Tinea versicolor, 67
Trichoepiteliomul, 412
Trichomoniaza uro-genitală, 478
Tricofitidele, 57
Tricofiţia inflamatorie, 56
Tricofiţia uscată, 56
Tromboflebita migratorie, 445
Tuberculidele nodulare, 105
Tuberculidele papulonecrotice, 105
Tuberculoza acută miliară a pielii, 104
Tuberculoza cutanată, 99
Tuberculoza eruptivă (tuberculide, 104
Tuberculoza orificială, 104
Tuberculoza verucoasă, 101
Tuberculul, 43
Tumora Abrikosov, 417
Tumora glomică, 416
Tumora Pinkus, 409
Tumora, 44
Tumori cutanate maligne, 420
Tumorile benigne ale sistemului pigmentar, 417
Tumorile benigne epiteliale, 412

U
Ulceraţia, 46
Ulcerul streptococic, 96
Urticaria, 137

V
Varicele sublinguale, 365
Vasculita asociată cu dezordini ale ţesutului conjunctiv, 190
Vasculita crioglobulinemică, 185
Vasculita cutanată a vaselor mici, 182
Vasculita cutanată leucocitoclazică, 182
Vasculita indusă de medicamente ANCA-asociată, 190
Vasculita urticariană, 184
Vasculite alergice, 181
Vasculitide ANCA-asociate, 188
Vegetaţia, 44
Veruci anogenitale (condylomata acuminata, 119
Veruci seboreice, 412
Verucile filiforme şi digitate, 118
Verucile orale, 120
Verucile plane (verruca plana), 117
Verucile plantare şi palmare, 118
Verucile vulgare (verruca vulgaris), 117
Vezicula, 44
Viroze cutaneo-mucoase, 116
Vulvita Zoon, 400
Vulvite infecţioase, 396

X
Xeroderma pigmentosum, 405